T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ



ISSN 0377 - 9777

CİLT	63	63	VOLUM
SAYI	1,2,3	1,2,3	NUMBER
YIL	2006	2006	YEAR

N B C
ÖZEL SAYISI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

N B C
ÖZEL SAYISI

Yıl: 2006 Cilt: 63 No: 1,2,3

Year: 2006 Vol: 63 No: 1,2,3

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

ISSN 0377 - 9777

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi : Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan **Doç. Dr. Mustafa ERTEK**

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
Ankara -TÜRKİYE

Senede üç defa çıkar
The bulletin is issued three times a year

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Yazı İnceleme Kurulu

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Editorial Board

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallar aranır:

1- Başlık sayfasında makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar adları, çalıştığı kurumlara ait birimler, yazışma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir:

a) Yazının başlığı kısa olmalı ve büyük harfle yazılmalıdır.

b) Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.

c) Akademik unvan kullanılmadan meslek unvanı belirtilebilir.

d) Makale birden fazla yazar tarafından yazılmış ise, aynı yerde çalışan yazarların soyadları sonuna aynı miktarda yıldız konur.

e) Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot olarak belirtilmelidir.

f) Makale, kongre/sempozyumda sunulmuşsa mutlaka sunum türü ile birlikte belirtilmelidir.

2- Yazılardaki terimler mümkün olduğunca Türkçe ve Latince olmalı, dilimize yerleşmiş kelimelere yer verilmeli ve Türk Dil Kurumu'nun güncel sözlüğü kullanılmalıdır. Öz Türkçe'ye özen gösterilmeli ve Türkçe kaynak kullanımına önem verilmelidir.

3- Metin içinde geçen Latince mikroorganizma isimleri ilk kullanıldığında tam ve açık yazılmalı, daha sonraki kullanımda kısaltılarak verilmelidir. Mikroorganizmaların orijinal Latince isimleri italik yazılmalıdır: *Pseudomonas aeruginosa, P.aeruginosa* gibi. Yazıda sadece cins adı geçen cümlelerde stafilokok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalıdır. Antibiyotik isimleri uluslararası standartlara uygun olarak kısaltılmalıdır.

4- Yazılar bir zorunluluk olmadıkça "miş'li geçmiş" zaman edilgen kip ile yazılmalıdır.

5- A4 kağıtların yalnız bir yüzü kullanılmalı, kenarlardan 3'er cm boşluk bırakılmalıdır. 12 punto Times New Roman yazı karakteri kullanılmalı, 2 satır aralığı (double space) bulunmalıdır.

6- Metinlerin tamamı 3,5" diskete veya CD'ye kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. İliştirilen bir üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazıların yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının dergiye devredileceği belirtilmelidir.

7- Yayımlanmış gereçleri yeniden basmak veya deney konusu olan insanların fotoğraflarını kullanmak için alınan izinler, insanlar üzerinde ilaç kullanarak yapılan klinik araştırmalarda ilgili "Kurum Etik Kurul Onayı" ve gönüllülerden yazılı bilgilendirme ile olur alındığına dair belgeler birlikte gönderilmelidir.

8- Makale yazımında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

a) Araştırma yazıları; Türkçe Özet, İngilizce Özet, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bu bölümler, sola yaslanacak şekilde büyük harflerle kalın yazılmalıdır. İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ve Özet bulunmalıdır.

Türkçe Özet: Amaç, Yöntem, Bulgular ve Tartışma alt başlıklarından oluşmalıdır (yapılandırılmış özet) ve en az 100, en fazla 250 sözcük içermelidir.

İngilizce Özet (Abstract): Başlığı İngilizce olmalı, Türkçe Özet bölümünde belirtilenleri birebir karşılayacak şekilde yapılandırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Türkçe ve İngilizce Özetlerin altında verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 3-8 arasında olmalı ve Index Medicus Medical Subject Headings'de (MeSH) yer alan sözcükler kullanılmalıdır.

Giriş: Araştırmanın amacı,benzer çalışmalarla ilgili literatür bilgisi kısaca sunulmalı ve iki sayfayı aşmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın gerçekleştirildiği kuruluş ve tarih belirtilmeli, araştırmada kullanılan araç, gereç ve yöntem açıkça sunulmalıdır.

Bulgular: Sadece elde edilen bulgular açık bir şekilde belirtilmelidir.

Tartışma: Bu bölümde, araştırmanın sonunda elde edilen bulgular, diğer araştırıcıların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırıcı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

Teşekkür: Gerekli görülüyorsa Kaynaklar bölümünden hemen önce belirtilmelidir.

Kaynaklar: Metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımı mutlaka aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır:

Kaynak bir dergi ise: Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i (altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. "ve arkadaşları" eklenmelidir) Makalenin başlığı, Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi, Yıl; Cilt (Sayı): İlk ve son sayfa numarası.

- Standart Dergi makalesi için örnek: Demirci M, Ünlü M, Şahin Ü. A Case of Hydatid Lung Cyst Diagnosed by Kinyoun Staining of Bronco-Alveolar Fluid. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2001; 25 (3): 234-5.
- Yazarı verilmemiş makale için örnek: Anonymous. Coffee drinking and cancer of the panceras (Editorial). Br. Med J 1981; 283: 628.
- Dergi eki için örnek: Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functinal asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). Blood 1979; 54(Suppl 1): 26a.

Kaynak bir kitap ise: Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i. Kitabın Adı. Kaçıncı basım olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.

- Örnek: Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immun Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Kaynak kitabın bir bölümü ise: Bölüm yazar(lar)ın Soyadı Adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in Soyadı Adının başharf(ler)i ed/eds. Kitabın Adı. Kaçıncı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

- Örnek: Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiol ogy: Mechanism of Disease. Phidelphia. WB Saunders, 1974: 457-72.

Kaynak bir web adresi ise: Web adresi, bilgiye ulaşılan tarih belirtilmelidir.

Şekil ve Tablolar: Her tablo (şekil, grafik, fotoğraf) ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, "Tablo 1." şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*,+,++, v.b.) kullanılmalıdır. Fotoğraflar "jpeg" formatında olmalıdır. Baskı kalitesinin artırılması için gerekli olduğu durumlarda fotoğrafların orijinal halleri talep edilebilir. Maksimum 127x173 mm ebadında, kaliteli, parlak kağıda basılmış olan fotoğrafların arkasına makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir.

b) Derleme türü yazılarda yazar sayısı ikiden fazla olmamalı ve yazar daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olmalıdır. Derlemelerde İngilizce özet, İngilizce ve Türkçe anahtar sözcükler bulunmalıdır.

c) Olgu sunumlarında Türkçe ve İngilizce başlık ve özet, anahtar sözcükler yer almalı, giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgu sunumlarında metin yedi sayfayı, kaynak sayısı 20'yi aşmamalıdır.

d) Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulu'nun inceleme ve değerlendirmesinin ardından "Editöre Mektup" bölümünde yayınlanır. Bu yazıların bir sayfayı aşmaması ve en fazla beş kaynakla desteklenmesi gerekmektedir.

9- Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

10- Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

11- Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli veya elden teslim edilmelidir.

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
06100 Sıhhiye - ANKARA

Tel: 0 (312) 458 23 64 **Faks:** 0 (312) 458 24 08 **e-posta:** turkhijyen@rshm.gov.tr

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAYIN İLKELERİ

1- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı yayın organıdır.

2- Dergide Mikrobiyoloji, İmmünoloji, Farmakoloji, Toksikoloji, Parazitoloji. Entomoloji, Biyokimya, Gıda Güvenliği, Çevre Sağlığı, Halk Sağlığı, Epidemiyoloji, Patoloji, Fizyopatoloji, Molekuler Biyoloji ve Genetik ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme türündeki makaleler yayımlanır.

3- Dergi dört ayda bir çıkar ve üç sayıda bir cilt tamamlanır.

4- Dergide, daha önce başka yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan makaleler yayımlanır.

5- Dergi Yayın Kurulu ve Bilimsel Danışma Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili üç Bilimsel Danışma Kurulu Üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Bu kurulların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.

6- Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.

7- Dergide yayınlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

YAZAR İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

- ☐ **Makalenin yayınlanması ile ilgili dilekçe yazıldı.**
- ☐ Bütün yazarlarca isim sırasına göre imzalanmış telif hakkı devir formu eksiksiz olarak dolduruldu.
- ☐ **Özetler, tablolar, kaynaklar vb. dahil olmak üzere metnin tamamı çift aralıklı yazıldı.**
- ☐ 12 punto ya da 3 mm boyutunda Times New Roman karakteri ile yazıldı.
- ☐ **Metin sayfanın yalnız bir yüzüne yazılarak her bir kenardan 3 er cm boşluk bırakıldı.**
- ☐ Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
- ☐ **Her yazarın bağlı bulunduğu kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.**
- ☐ Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ve e-posta adresi verildi.
- ☐ **Türkçe ve İngilizce başlıklar ile kısa başlık yazıldı.**
- ☐ Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (<250) kontrol edildi.
- ☐ **Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (MeSH'e uygun) verildi.**
- ☐ Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standart olmayan kısaltmalar düzeltildi.
- ☐ **Metin içinde geçen orijinal Latince mikroorganizma isimleri italik olarak yazıldı.**
- ☐ Tablolar yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada verildi.
- ☐ **Kimyasal formüller ve grafikler (siyah-beyaz / pattern) yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde hazırlandı.**
- ☐ Fotoğraf boyutları maksimum 127x173 mm olup, arkasına makale başlığı ve şekil numaraları yazıldı.
- ☐ **Kaynaklar cümle sonlarında parantez içinde ve metin içinde kullanım sırasına göre ardışık sıralandı.**
- ☐ Kaynaklar, makale sonunda metin içinde verildiği sırada listelendi.
- ☐ **Kaynaklar gözden geçirildi ve tüm yazar adları, ifade ve noktalamalar yazım kurallarına uygun hale getirildi.**
- ☐ Makale üç kopya olacak şekilde hazırlandı ve disket / CD'ye kopyalandı.

Ayrıca aşağıda belirtilen maddeleri dikkate alınız:

- ☐ Etik kurul onayı alındı.
- ☐ **Bilimsel kuruluş ve/veya fon desteği belirtildi.**
- ☐ Kongre/Sempozyumda sunumu ve sunum türü belirtildi.

ÖNSÖZ

Yüzyıllardır olduğu gibi günümüzde de, ne yazık ki dünyada giderek artan bir silahlanma yarışı sürüp gitmektedir. Özellikle kitle imha silahları (KİS) olarak bilinen nükleer, biyolojik ve kimyasal (NBC) silahlar, insanlığın geleceğini tehdit eden en ciddi problemlerden birisi haline gelmiştir.

Gelişen teknoloji, bu silahların çeşitliliğinin artmasına, yaygınlaşmasına, insanlık ve çevre için büyük tehlikelerin oluşmasına neden olmuştur. NBC silahları özellikle terörist faaliyetlerde maliyetinin çok düşük olması ve etkisinin diğer konvansiyonel silahlardan daha fazla olması nedeniyle tercih edilmekte ve güçsüz devletlerin elinde kontrolsüz bir güç kaynağı, güçlü devletlerin elinde ise büyük bir tehdit oluşmasına neden olmaktadır.

Barışın sağlanabilmesi için uluslararası kuruluşlar tarafından çalışmalar yapılmasına, antlaşmalar düzenlenmesine rağmen savaşları önlemek mümkün olamamaktadır. Günümüzde savaşlar sadece cephelerde yapılmamakta, savaşan ülkeler asker ve sivil olarak top yekun bu acımasız, yok edici kavganın içinde yer almaktadır. Uluslararası anlaşmalarla NBC silahlarının yapılması, kullanılması ve yayılması önlenmeye çalışılsa da, maalesef bu konuda başarılı olunamamıştır.

İnsanlık için bir felaket oluşturan bu silahların yapılması ve kullanılması mutlaka engellenmelidir. Ülkeler bir yandan mevcut sağlık problemleri ile uğraşırken bir yandan da bu tehlikelerden korunma ve tedavi yöntemlerini geliştirmeye çalışmaktadır. Ülkemizin stratejik konumu göze alındığında da bu silahların etki ve tedavilerinin bilinmesi, hangi durumlarda ne tür tedbirler alınması gerektiği son derece önemlidir.

Başkanlığımız, koruyucu hekimlik açısından halkımızın sağlığını korumak ve bu konuda gerekli tedbirleri almakla görevlidir. Bu kapsamda halkımızın ve sağlık personelinin kitle imha silahlarına karşı korunma, savunma ve önlem alma konularında bilinçlendirilmesini görev kabul etmekte, bu amaçla eğitim ve yayın faaliyetlerini sürdürmektedir. Daha önce yayınlamış olduğumuz **“Kimyasal Silahlar: Etkileri ve Korunma Önlemleri** ve **Kimyasal Savaş Ajanlarına Karşı Tıbbi Savunma El Kitabı”** nın yanı sıra dergimizin bu sayısında da NBC silahları ile ilgili makale derleme ve araştırmalara yer vermiş ve bu konudaki yayınlarımıza bir yenisini daha eklemiş bulunmaktayız.

Bu yayınlarımızın tüm sağlık personelimize ve halkımıza yararlı olacağı inancındayım.

Savaşların olmadığı, huzurlu barış dolu bir dünya dileklerimle saygılar sunarım.

Doç. Dr. Mustafa ERTEK
Başkan

E d i t ö r' d e n

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 1928 yılında Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi Teşkiline Dair Kanun'la kurulmuş ve "umumi ve içtimai hıfzıssıhhaya ve sair mevzulara ait konferanslar tertip etmek ve neşriyat yapmakla mükellef" kılınmıştır. Sağlık Bakanlığının tek araştırma-geliştirme kuruluşu olan Başkanlığımız, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ni yayınlayarak yasal görevlerinden birisini yerine getirmektedir. Dergimiz bir çok yönden özellikli bir konumdadır; başlangıcı Cumhuriyet'in ilk yıllarına dayanmaktadır ve sağlık alanında kesintisiz yayın yapan en uzun ömürlü bir kaç bilimsel dergiden birisidir.

Nisan 2006'da derginin sahibi olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanı Doç. Dr. Mustafa ERTEK tarafından dergi editörü ve kurulları yenilenerek, 69 yıllık derginin hak ettiği konuma ulaştırılması görevi tevdi edilmiştir. Bu amaçla çalışmalara başlayan Genel Kurul, dergide kapsamlı bir değişikliğe gitmeden önce eksik sayıların tamamlanması, 2006 yılında normal yayın periyodunun yakalanması ve 2007 yılından itibaren de derginin içerik, işleyiş ve dizayn olarak yepyeni bir görünümle okuyucuya sunulması kararlarını almıştır. Bir yıllık süreçte belirlenen hedeflere büyük ölçüde ulaşılarak, 2004-2005 yıllarına ait sayılar birleşik halde yayımlanmış ve 2006 yılı 63. cilt ise "**NBC özel sayısı**" olarak düzenlenmiştir.

Değişim sürecine giren dergide eğitim faaliyetlerine de ağırlık verilerek kurul üyelerinin pratik ve teorik donanımlarının arttırılmasına çalışılmıştır. Ayrıca dergide kullanılan formlar revize edilmiş, web sayfası düzenlenerek derginin 2000 yılından sonraki sayıları PDF formatında kullanıcıların hizmetine sunulmuştur. Sayın Hüseyin GÖL tarafından 1938-2005 yıllarında dergide yer alan makalelere ve yazarlara ulaşımı kolaylaştırmak amacıyla "Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Makaleler Bibliyografyası" hazırlanmıştır ve Başkanlığımızca bastırılarak yurtiçi ve yurtdışına dağıtımı yapılmıştır. Bibliyografyanın CD olarak düzenlenmesi ve derginin web sayfasında yer alması için de çalışmalar sürdürülmektedir.

2007 yılında online makale kabul sisteminin kurulması, derginin çağdaş bir anlayışla okuyucularının karşısına çıkması ve yeniden Türk Tıp Dizini'ne girmesi planlanmaktadır. Bu sayımızdan itibaren "Epidemiyoloji Raporu"nun dergimizle birlikte dağıtılacağını, böylelikle bulaşıcı hastalıkların sürveyansı konusundaki güncel bilgileri izleyebileceğinizi söylemekten gurur duymaktayız.

Doğaldır ki; hiç bir başarıya tek başına ulaşılması mümkün değildir. Bir yıllık süreç içerisinde aldığımız yolda Başkanımız Sayın Doç. Dr. Mustafa ERTEK'in bize olan inancının ve desteğinin büyük rolü bulunmaktadır. Gerek Yayın Kurulunda, gerekse Teknik Kurulda görev alan arkadaşlarımız da halihazırda yapmakta oldukları işlerin yanısıra böylesi bir çalışmayı büyük bir özveriyle üstlenmişlerdir. Derginin basımında ise Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Matbaası çalışanlarının büyük emeği geçmiştir. Türk Tıp Dizini Kurulu Başkanı Sayın Doç. Dr. Orhan YILMAZ ve Sayın Yard. Doç. Dr. Tevfik PINAR 'ın da yeniden yapılanma sürecinde önemli katkıları olmuştur. Ayrıca makalelerinin yayınlanması talebiyle bize başvuran yazarlarımıza ve bu makalelerin danışmanlığını hiç bir karşılık beklemeksizin yapan değerli bilimsel danışma kurulu üyelerine de şükran borçluyuz.

Cumhuriyet ile yaşıt olan dergimizi bilimsel arenaya yeniden kazandırmak, ulusal ve uluslararası dizinlerde edindiği saygınlığı sürdürmek ve bu konumunu daha da güçlendirmek için bilimsel çalışmalarınızı, her türlü katkı ve önerilerinizi bekliyoruz.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Yayın Kurulu ve Teknik Kurulu adına, Derginin ilk sayılarından itibaren emeği geçen herkese teşekkür eder, saygılar sunarız.

Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN
E d i t ö r

YAZARLARIN DİKKATİNE

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nin yeniden yapılanması nedeniyle, 2007 yılından itibaren geçerli olmak üzere bazı değişiklikler yapılmıştır. Yazarlarımız için "yazar dilekçe formatı, telif hakkı devir formu" örnekleri derginin arka sayfalarında sunulmuştur. Yazarlarımızın 2007 yılından itibaren makale gönderirken "yeni yazım kuralları ve yayın ilkelerine" göre yazılarını hazırlamaları son derece önemlidir. Her türlü soru, öneri ve şikayetleriniz için Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi İletişim ve Halkla İlişkiler Koordinatörleri ile irtibata geçebilir ve bilgi alabilirsiniz.

İLETİŞİM

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Cemal Gürsel Caddesi No: 18
06100 Sıhhiye / ANKARA

Tel : + 90 0312 458 23 64
Fax : + 90 0312 458 24 08
e-posta : turkhijyen@rshm.gov.tr
http : www.rshm.gov.tr

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 1 - 20
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAHLAR ve BİYOTERÖRİZM

Selçuk KILIÇ[1]

ÖZET

Eylül 2001 tarihinde ABD'deki terörist saldırıdan sonra, tüm dünyada dikkatler biyolojik savaş ajanlarına ve biyoterörizm üzerine yoğunlaşmıştır. Biyolojik savaş veya biyoterörizm, mikroorganizmalar ve mikrobiyal, bitkisel veya hayvansal kökenli toksinlerin insan, hayvan ve bitkilerde hastalık oluşturmak ve ölüme neden olarak toplumda panik ve afet yaratmak amacıyla kasıtlı kullanımıdır. Biyolojik savaş ajanlarının terörist saldırılarda kullanılması, bu ajanların kolay elde edilebilmeleri ve düşük maliyetle büyük miktarlarda üretilebilmeleri, genel güvenlik sistemlerince saptanamamaları ve kolayca taşınabilmelerine bağlanabilir. Bu derlemede, biyolojik savaş ve biyoterörizm kavramları, biyolojik silah ajanlarının özellikleri, tarih içerisindeki gelişimi, uluslararası konvansiyonlar, kullanılan ajanların özellikleri ve biyolojik saldırı durumunda epidemiyolojik yaklaşım ve biyolojik savunmanın bileşenleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik silahlar, biyoterörizm

BIOLOGICAL WEAPONS AND BIOTERRORISM

SUMMARY

Since the terrorist attack on the United States in September 2001, attention has been focused on the threat of biological warfare and bioterrorism all over the world. Biological warfare or biological terrorism is the intentional use of microorganisms, and toxins, generally of microbial, plant or animal origin to produce disease and death in humans, livestock and crops, leading to disaster and panic in the community. The attraction of biological warfare agents for use in terroristic attacks is attributed to easy access to a wide range of disease-producing biological agents, to their low production costs, to their non-detection by routine security systems, and to their easy transportation from one place to another. This review examines concept and history of biological war and bioterrorism, international conventions, agents of bioterrorism and their specifications, epidemiology of bioterrorist threat, and components of biological defence.

Key Words: Biological weapons, bioterrorism

GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca devletler ve toplumlar, diğer devletler veya toplumlar üzerinde üstünlük sağlamak amacıyla zamanın teknolojik olanaklarını kullanmışlardır. 20.yy'daki bilim ve teknolojideki gelişime kadar savaşlarda kullanılan silahlar patlayıcı madde bazlı iken, kimya, fizik ve mikrobiyoloji alanındaki hızlı ilerlemeye bağlı olarak kimyasal, biyolojik ve nükleer silahlar geliştirilmiştir. Günümüzde klasik olarak askeri silahlar, patlayıcı bazlı (konvansiyonel) silahlar ve kitle imha silahları (KİS) olarak iki ana grupta incelenmektedir (1). Tek bir kitle imha silahı bile yüksek patlama gücüne sahip yüzlerce, hatta binlerce konvansiyonel silahtan daha fazla tahrip gücüne sahiptir.

KİS genellikle, kimyasal, biyolojik ve nükleer silahlar ile bunları taşıma kabiliyeti olan füzeleri içeren bir tanımlamadır. KİS yapı ve etkileri açısından; nükleer, biyolojik ve kimyasal silahlar (NBC) olarak üç kategoriye ayrılmaktadır.

[1] Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hast. Arş. Müd., Ankara,
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Selçuk KILIÇ, R.S.Hıfzıssıhha Merk.Başk.,Salgın Hast.Arş.Müd., Bakteriyel Zoonozlar Araş.Lab.Cemal Gürsel Cad. No:18, Sıhhiye - Ankara
Tel: +90 312 458 21 69 Fax: +90 312 458 24 08 e-posta: selcuk.kilic@rshm.gov.tr

Eskiye kıyasla daha kolay elde edilebildikleri için radyolojik maddelerin terörist faaliyetlerde kullanılma olasılıkları artmıştır. Böyle bir durumda oluşturacakları hastalık ve ölüm oranlarının yüksekliği nedeniyle radyolojik maddeler KİS içerisinde değerlendirilmeye başlanmıştır.

Biyolojik silahlar daha geniş etki potansiyeline sahip olmaları, etkilerinin kalıcı ve giderek artan özellik göstermesi, diğer kitle imha silahlarına göre daha kolay ve ucuza elde edilebilmeleri ve kullanım kolaylığı gibi özellikleri nedeniyle diğer KİS'dan ayrılmaktadır (2). Klasik olarak, "Biyolojik Silahlar" sadece yaşayan canlılara kitlesel zarar veren organizmalar (bakteri, riketsiya, virüs, mantar ve parazit) ile bitki, hayvan veya mikroorganizmalar tara-fından üretilen toksinler olarak tanımlanmaktadır (3).

Biyoterörizm ise kişiler, gruplar veya hükümetler tarafından gerek ideolojik, gerekse politik veya finansal kazanç sağlamak amacıyla hastalık yaratıcı mikroorganizma veya ürünlerinin (biyolojik silahların) insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalık oluşturmak ve/veya ölüme neden olmak amacıyla açık veya gizli şekilde yayılması şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımdan yola çıkarak askeri yapılanmaları hedef alan saldırılar "biyolojik savaş", sivil halkı hedef alan saldırılar ise "biyoterörizm" olarak kabul edilmektedir (4, 6).

BİYOLOJİK SİLAH AJANLARI

Konvansiyonel, nükleer ve kimyasal silahlar gibi diğer KİS ile karşılaştırıldığında biyolojik silahların çeşitliliği onları diğerlerinden ayıran en önemli özelliği oluşturmaktadır. Bulaşıcılığı yüksek, kolay ve hızlı üretilebilen, aşı ve tedavisi kullanıcı tarafından kendi yandaşlarına kolaylıkla uygulanabilen hemen hemen tüm mikroorganizmalar biyolojik saldırı amaçlı kullanılabilir (1, 3, 6).

Biyolojik silahlar, mikroorganizmalar, biyolojik olarak elde edilmiş maddeler (Biologically derived bioactive substances-BDBS) ve yapay olarak dizayn edilmiş biyolojik maddeleri taklit eden maddeler olmak üzere üç grupta incelenebilir. Mikroorganizmalar; hedef konağı enfekte eden ve çoğalarak hastalık oluşturan veya doğada patojen olmayan ancak genetik olarak patojenite özelliği kazandırılmış organizmalardır. Biyolojik olarak elde edilmiş maddeler ise; hedef konakta hastalık veya ölüme neden olan, çoğunlukla mikrobiyal orijinli metabolizma ürünleri (toksinler, hormonlar, nöropeptid ve sitokinler) olarak tanımlanabilir. Üçüncü grupta ise; laboratuvarlarda çeşitli biyolojik işlemler sonucunda sadece belli hedeflere veya hücre tipine yönelik geliştirilmiş yapay maddeler yer almaktadır (2, 6-8). Tablo 1'de potansiyel biyolojik savaş ajan grupları verilmiştir.

Tablo 1. Potansiyel biyolojik silah/savaş ajanı grupları

Bakteri, Riketsiya, Klamydia, Parazit, Mantar ve Virüsler
Mikrobiyal toksinler
Hayvansal toksinler
Bitki ve deniz yosunu kaynaklı toksinler
Yılan ve örümcek zehirleri
Nöropeptidler

Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler (BM), Kuzey Atlantik İttifakı Örgütü (NATO) ve Biyolojik Silahlar Konvansiyonu gibi kuruluşlara göre 43 mikroorganizma (15 bakteri, 24 virüs, 2 mantar ve 2 parazit) biyolojik silah olarak geliştirilme ve kullanılma potansiyeline sahiptir (9, 10). Biyolojik silah üretimi amacıyla üzerinde çalışıldığı tespit edilen, biyolojik silah olarak kullanılan veya kullanılma potansiyeline sahip olan önemli mikroorganizmalar ve toksinleri, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayılım ve kullanım kolaylığı, oluşturacağı hastalık ve ölüm sayısının şiddeti ve kullanılma olasılığına dayanarak üç bölümde kategorize edilmiştir (Tablo 2) (11).

CDC'nin biyolojik silahlara yönelik bu kategorizasyonunda yer alan biyolojik silah ajanlarından 10 tanesi, ABD Askeri Enfeksiyon Hastalıkları Tıbbi Araştırma Enstitüsü (USAMRIID) tarafından:

- Aerosol yolla enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahip olmaları,

• Aerosol yolla salındığında çevresel koşullara dirençli olmaları,

• Çoğu toplumların bu etkenler tarafından oluşturan enfeksiyonlara duyarlı olmaları,

• Yüksek morbiteye ve/veya orta düzeyde mortaliteye neden olmaları,

• Bazı etkenlerin insandan insana bulaşarak, ikincil ve üçüncül olgulara neden olması,

• Bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların özellikle gelişmiş ülkelerde nadir görülmesi nedeniyle, tanı ve/veya tedavisindeki sorunlar,

• Teknolojik gelişime bağlı olarak bazı özelliklerin (çevresel koşullara ve antibiyotiklere daha dirençli suşların geliştirilmesi vb.) kazandırılma olasılığı gibi kriterler göz önüne alınarak en yüksek risk grubunda olarak kabul edilmektedir.

Bu grupta yer alan ajanlar; *B.anthracis*, *Brucella sp.*, *Y.pestis*, *C.burnetii*, *F. tularensis*, Variola major (çiçek), viral ensefalit, viral hemorajik ateş, botulizm toksini ve Stafilokoksik enterotoksin B'dir (12). Ancak bu geniş listelere yer almayan bazı parazit (*Ascaris sp.* ve *Giardia lamblia vb*), toksin ve bitkilere yönelik ajanlarının da biyolojik silah olarak kullanılma olasılığı göz ardı edilmemelidir (3).

Tablo 2. CDC'nin biyolojik silah ajanları sınıflandırması (11)

Kategori	Ajanlar	Özellikleri
A	• Variola major (Smallpox, çiçek) • *Bacillus anthracis* (şarbon) • *Yersinia pestis* (veba) • *Clostridium botulinum* toksini • *Francisella tularensis* (tularemi) • filovirüs • Ebola hemorajik ateşi • Marburg hemorajik ateşi • Arenavirüs • Lassa • Junin vb.	Ulusal Güvenlik açısından yüksek risk oluşturan biyolojik ajanlar • Ortamda kolayca yayılabilmesi ve insandan insana bulaşma özelliği ile ikicil-üçünçül vakaların gelişmesi • Yüksek mortalite ve halk sağlığını tehdit potansiyeli • Halk arasında panik ve sosyal karışıklıklara neden olması • Halk sağlığı açısından özel hazırlıklar gerektirmesi
B	*Coxiella burnetti* (Q humması) • *Brucella sp.* • *Burkholderia mallei* • Alpha virüs • -Venezuella ensefalomiyeliti • -Doğu- Batı equine ensefalomiyeliti • Ricin toksini • *Clostridium perfringens* toksin • *Staphylococcus* enterotoksin B • *Salmonella spp* • *Shigella dysenteriae* • *Eschericia coli* O157:H7 • *Vibrio cholerae* • *Criptosporidium parvum*	İkincil öneme sahip ajanlar: • Orta dereceli yayılım. • Orta düzeyde morbidite ve düşük. mortalite • Spesifik CDC tanı kriterleri ile surveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç.
C	• Nipah virüs • Hanta virüs • Tickborne hemorajik ateş virüsü • Tickborne ensefalit virüsü • Sarı humma virüsü • Çoğul ilaç dirençli tüberküloz	• Kolay elde edilebilir olması • Üretimi ve yayılımının kolay olması • Yüksek morbidite ve mortalite potansiyeli • Yüksek Halk sağlığını tehdit potansiyeli

1980'li yıllardan sonraki biyoteknolojik gelişmeler ve genetik mühendisliği uygulamaları sonucunda;

1. Rekombinant DNA tekniği ile patojen mikroorganizmaların virülansının artırılması, çevresel koşullara ve/veya antibiyotiklere dirençli suşların geliştirilmesi,
2. Toksinlerden daha güçlü, lethal dozu daha düşük toksinlerin üretilmesi,
3. Hastalık oluşturmayan bakterilere genetik manipülasyon ile patojenite kazandırılması veya bu bakterilerden kobra, akrep ve örümcek toksinleri üreten zehirli bakterilerin geliştirilmesi,
4. Patojen mikroorganizmaların ve toksinlerin dış çeperinin laboratuvar şartlarında özel maddelerle kaplanması veya kapsüllenmesi ile olumsuz meteorolojik koşullarda kullanılması,
5. Konak dışı yaşama özelliği olmayan virüslerin etkilerinin ve ömürlerinin arttırılması için mikrokapsülleme yöntemine tabi tutulması ile klasik biyolojik silah konseptinde değişiklik olmuştur (8, 13).

Biyolojik silahların hedefleri canlı organizmalar, yaşam ve hububat üretim alanlarıdır. Temel olarak insan (asker veya sivil halk), lojistik amaçlı hayvan ve bitkilerde hastalık oluşturmak, su-gıda kaynaklarının kullanımının engellenmesi ve ordu veya halk tarafından boşaltılması amacıyla toprağın kirletilmesi gibi tüm saldırılar bu kapsam içerisinde yer almaktadır (2, 10, 13).

Biyolojik-kimyasal silah geliştirme proğramı yürüten ülke sayısı 1960'lı yıllarda dört iken, 1990'lı yıllarda 11'e yükselmiştir. Günümüzde en az 17 devletin biyolojik-kimyasal geliştirme proğramı yürüttüğüne dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Buradaki en önemli özellik, biyolojik silah proğramlarının "savunma proğramı" adı altında sürdürülüyor olmasıdır. Biyolojik silahların bazı sorunlar yüzünden savaş alanlarında kullanılamadığı bilinmektedir. Çeşitli mikroorganizmalar veya biyolojik silah özelliği kazandırılmış etkenler savaşlarda olmasa da, bireysel veya gruplar tarafından terör olaylarında kullanılmışlardır (2, 10, 14, 15). Bilinen (duyurulan) biyoterörizm saldırıları, daha çok söylenti tarzında veya toplumsal panik yaratma amacıyla devletler tarafından açıklanan bilgilere dayanmaktadır. 20.yy'da 100'den fazla yasa dışı biyolojik ajan kullanımı bildirilmiştir. Bunlardan 19'u devlet dışı organizasyonlar tarafından gerçekleştirilmiş olup, çok azı gerçek bir biyoterörizm olgusudur (14). Ancak, açıklanmamış biyolojik saldırılar ve girişimlerin olabileceğini de akılda tutmak gereklidir.

Biyolojik Silahların Kullanım Yolları

Biyolojik ajanların kullanımı temel olarak üç yolla olmaktadır:

1. Su veya gıdalar aracılığıyla,
2. Enfekte vektörler ve
3. Aerosol formda (inhalasyon yolu ile).

Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki su sistemlerinin filtrasyon-purifikasyon özelliği ve işlemden geçirilen su miktarının fazlalığı (binlerce ton/gün) nedeniyle çok miktarda biyolojik ajana ihtiyaç duyulduğundan su kaynaklı biyolojik saldırılar daha sınırlıdır (16-18). Biyolojik silahların su ve gıdalar aracılıyla kullanılması durumunda gelişecek hastalıkların morbiditelerinin yüksek (kapasite düşürücü ajanlar), mortalitelerinin düşük olması bu ajanların tercih edilmemesine etki eden diğer bir faktördür.

Enfekte vektörler aracığı ile kullanım ise, bulaştırıcılık oranın düşük ve salınımın güç olması gibi nedenlerle pek tercih edilmemektedir (2, 6, 10).

Biyolojik silahların daha etkili olması için etkenin aerosol formda olması gereklidir. Çünkü, aerosol formdaki biyolojik silah ajanları, daha geniş bir alanda yayılmakta ve solunum ile alveollere kadar ulaşarak, burada birikmektedir. Etken alveolerden sistemik dolaşıma geçerek hedef doku ve organlara yayılmaktadır. Vücudun doğal anatomik ve fizyolojik savunma mekanizmalarıyla, solunum yollarında filtrasyon ve mukosilier aktivite ile büyük partiküller akciğerlere ulaşmadan tutunmaktadır. Nazal filtrasyon ile 10 μm çapından daha büyük partiküller tutulmakta iken, trakea-bronşial ağacın mukosilier örtüsünde 2-10 μm boyutundakiler %90 oranında tutulurlar. Daha küçük partiküllerin (0.5-2 μm çapındaki) büyük bir kısmı alveol kanallarına ve

alveollere ulaşarak yer çekiminin etkisiyle buralarda depo edilirler. Bu bölgedeki alveoler makrofajlar ve alveol epitelinin savunma mekanizmasıyla uzaklaştırılabilirler. Genel olarak, 5 μm çapından daha küçük partiküller alveollere kadar ulaşabilme potansiyeline sahiptirler. Diğer yandan, 0.5 μm çapından daha küçük partiküller alveollere kadar ulaşmasına karşın, buralarda yeterli miktarlarda birikemezler. Ayrıca, küçük çaplı partiküller havada daha kısa süreyle asılı kalırlar ve çevresel koşullara nispeten daha dayanıksızdırlar (19). Örneğin, *B.anthracis* sporlarının tipik partikül çapı 2-6 μm (Bir insan saç telinin çapı ise 70 μm'dir) olduğundan kolayca alveollere ulaşabilir (20). Bir mikroorganizmayı veya toksin molekülünü aerosol forma dönüştürmek için enfektif dozdaki miktarının sentetik veya doğal taşıyıcı partiküllere absorbe edilmesi gereklidir. Bu aerolizasyon işleminde kullanılan partiküller ülkeden ülkeye veya laboratuvara göre farklılık göstermektedir. Bu partiküllerin saptanması biyolojik silahın nerede üretildiği hakkında bilgi verebilir. Sonuç olarak, yüksek mortalite ve morbiteye neden olması ve hedef kitlelere yönelik uygulanma kolaylığı nedeniyle biyolojik silahların kullanılmasında en çok tercih edilen yol aerosol formdur (6, 7, 9, 13).

Biyolojik Silahları Atma Araçları

Aerosol şeklinde hazırlanmış biyolojik silahlar, çok basit ekipmalardan oldukça karmaşık sistemlere kadar değişen yollarla ortama verilebilirler. En basit sistemler arasında, uçak, helikopter, gemi veya otomobil, kamyonet gibi araçlara monte edilen veya sırtta taşınabilen ilaçlama aparatları gibi sprey tankları bulunmaktadır. Ayrıca, aerosol formdaki biyolojik silah ajanlarının, kalabalık merkezlerde liyofilize bakteri içeren ampullerle atıldığı veya mektupla bile gönderildiği saptanmıştır. Bunlara ek olarak topçu sistemleri de bu grup içerisinde yer alır (1, 3, 7, 9, 15, 16).

Karmaşık sistemler ise, füze ve savaş uçakları gibi askeri savaş muhimmatlarıdır. Bunlar içerisinde en uygun olanları aerosol püskürtme tekniğini kullanan düşük hızlı ve alçaktan uçan uçaklar (özellikle insansız uçaklar) ile cruise gibi füzelerdir. Örneğin, botilinum toksini ile yüklenmiş bir SCUD füzesi, uygun sistem ve meteorolojik koşullarda atıldığında 3700 km^2'lik bir alana toksini dağıtabilir. Bu etki aynı şekilde kullanılacak olan kimyasal silah sarine göre 16 kat daha yüksektir. Aerosol yolla biyolojik ajanları ortama salınarak etkili olabilmesi için ideal meteorolojik koşullar gereklidir. Bu ajanlar şiddetli rüzgar, yağmur ve direk güneş ışınlarına maruz kaldığında azalmaktadır. Uygulama hatasına bağlı olarak kullanıcının zarar görmesi de söz konusudur (2, 6, 17, 21).

Biyolojik silahların çok çeşitli olması, hangi ajanın kullanılacağının önceden bilinememesi, kullanıldıklarında kolayca tanımlanamamaları, kimyasal silahlarda olduğu gibi hemen belirti vermemeleri nedeniyle olay mahallinin bilinememesi ile kuluçka süresi gibi nedenlerle ilk olguların belirli bir zaman sonra saptanmaları, benzer hastalık tablosu nedeniyle hangi ajanın kullanıldığının saptanmasındaki zorluklar ile o bölgede doğal bir salgın olabileceği ihtimali gibi etmenler bir biyolojik saldırının saptanmasını önemli ölçüde güçleştirmektedir (3, 13,17, 22, 23).

BİYOLOJİK SİLAH AJANLARININ TARİHÇESİ

Biyolojik ajanların silah olarak kullanılması tahmin edildiğinden daha eski bir geçmişe dayanmaktadır. Bu ajanların kullanımına ait en eski veriler MÖ 6. yüzyıla dayanmaktadır. Biyolojik savaşın bilinen en eski örneği, Asurlular tarafından düşmanların içme suyu için kullandıkları kuyu ve rezervuarları insan ve hayvan ölüleri ile kirletilmesidir. Aynı dönemlerde, Asyalılar da düşmanın su kaynaklarını zehirlemek için Rye ergot alkolodilerini (çavdar mahmuzu) kullanmışlardır (14, 24).

Güney Amerika yerlileri tarafından çeşitli bitkilerden ve hayvanlardan elde edilen biyolojik toksinlerin, mızrak ve okların uçlarına sürülerek kullanılması ile aynı şekilde okların dışkıya ya da çürümüş ete batırılarak kullanılması da biyolojik savaşın ilk örnekleri olarak kabul edilebilir (25). Yazılı belge olmasına karşın, Yunan ve Roma İmparatorluğu dönemlerinde de biyolojik silahların kullanıldığı bilinmektedir (26). Tarihsel olarak

kayıtlı biyolojik silah kullanımları Tablo 3'de verilmiştir (14,16,27-31).

I. Dünya Savaşı'nda Almanya, geliştirdiği biyolojik silahları düşman birliklerinin lojistik olanaklarını ve süvari birliklerini savaş dışı bırakmak amacıyla kullanmıştır. Fransız ordusuna gönderilecek olan süvari atlarını *Burkholderia mallei* (ruam hastalığı etkeni) ve Romanya'dan Rusya'ya gönderilecek olan koyun ve sığırları ise *B.anthracis* ile sabotaj amacıyla enfekte etmişlerdir. Benzeri sabotajları, ABD, İspanya ve Arjantin'den Fransa'ya gönderilecek koyun, sığır ve atlara gerçekleştirdiklerine dair belgeler de bulunmaktadır (1, 7, 26, 29).

I. Dünya Savaşını takiben biyoteknolojideki gelişmelere paralel olarak Belçika, İngiltere, Kanada, Fransa, Hollanda, İtalya, Polonya, Macaristan ve Sovyetler Birliği gibi ülkeler biyolojik silah geliştirme proğramlarına başlamışladır (1, 27).

İngiltere ve Kanada'nın Biyolojik Silah Programı

1930'lu yıllarda başlayan Birleşik Krallık Biyolojik Silah Programı, temel olarak hayvan ve bitkisel mahsulleri yok etmek üzerine yoğunlaşmıştır. Kanada'da özellikle sığır vebası etkeni üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. ABD ile birlikte insanlar üzerinde kullanılmak üzere *B.anthracis* üretilmiştir. İngiltere'de *B.anthracis* 'li 5000 sığır küspesi kalıbı hazırlanmış ancak kullanılmamıştır (1,14,26). 1942 yılında İskoçya'nın batı kıyılarındaki Gruinard adasında şarbon basilinin kullanıldığı çok sayıda deneme yapılmıştır. Ada üzerine tahminen $4x10^4$ spor bırakılmış ve düzenli aralıklarla sporların toprakta kalıcılığı kontrol edilmiştir. 36 yıl boyunca ada topraklarında sporlar varlığını sürdürmüştür. Adanın dekontamine edilmesine 1979 yılında başlanmış ve iki milyon ton deniz suyu ile 280 ton formaldehit karışımı kullanıldıktan sonra

Tablo 3. 20.yy'la kadar biyolojik saldırıların tarihçesi (14,16, 27-31)

TARİH	BİYOLOJİK SALDIRI
MÖ 184	Hannibal ve Yunan Kralı Eumenes arasındaki deniz savaşında, Hannibal'ın denizcileri tarafından Yunan gemi güvertelerine içi zehirli yılanlarla dolu testilerin atılması.
MS 1155	Kral Barborosa tarafından İtalya Tortona'daki su kaynaklarının insan cesetleriyle kirletmesi
MS 1346	Tatar ordusunun günümüzde Ukrayna sınırlarında yer alan Feodossia (Kaffa) kentini kuşatmaları esnasında mancınıkla vebadan ölmüş insan ve hayvan cesetleri atması. Takip eden yıllarda veba gemilerdeki fareler aracılığı ile Avrupa kıtasına taşınmış ve 1348-52 yılları arasında epidemi oluşturarak 25-30 milyon insanın ölümüne neden olmuştur .
MS 1495	İspanyollar tarafından Napoli'de Fransızlara lepralı hasta kanı ile karıştırılmış şarapların verilmesi.
MS 1500'ler	İspanyol Kaşif Pizarro'nun Orta ve Güney Amerika'da yerlilere çiçek virüsüyle kontamine kıyafetleri vermesi.
MS 1650	Polonya ordusu tarafından kuduz köpek salyası içeren kürelerin düşman birliklerine atılması.
MS 1710	Rus ordusu tarafından Estonya'da İsveçlilere karşı vebalı cesetlerin kullanılması.
MS 1763	Kuzey Amerika'da İngiliz ve Fransızlar arasındaki savaşta F r a n sa tarafında yer alan Kızılderililere, Kuzey Amerika'daki İngiliz Kuvvetlerinin komutanı olan Sir Jeffrey Amherst tarafından çiçek hastalarının yattığı hastaneden alınan kontamine battaniyeler ve mendillerin dağıtılması. Bu uygulamadan ilham alan kaptan Ecuyer 1763'de çiçek virusu ile enfekte mendil ve battaniyeler hediye ettiği Ohio Vadisi yerlilerinde büyük bir epidemi çıkmasını sağlamıştır. Bu epidemi daha önce çiçek virusuyla hiç karşılaşmamış ve immunolojik açıdan tamamen korunmasız durumdaki yerli kabilelerde büyük kayıplara neden olmuş ve %90'a varan ölümler görülmüştür.
MS 1797	Napolyon İtalya seferinde kuşattığı Mantua Şehrinde yaşayanlara sıtma hastalığı bulaştırmaya çalışmıştır.
MS 1800'ler	Kuzey Amerika'da beyaz yerleşimcilerin yerli halka çiçek ya da kızamık nedeniyle ölmüş kişilerin battaniyelerini dağıtması.
MS 1862	Amerikan İç Savaşı sırasında çiçek ve sarı humma virüsü içeren kıyafetlerin dağıtılması.

ancak 1987 yılında tam anlamıyla temizlenebilmiştir (32). Bu program ile ayrıca botilinum toksini, *Salmonella sp.* ve *Y.pestis* üzerinde çalışmalar da yürütülmüştür. (1, 7, 25).

Japonya'nın Biyolojik Silah Programı

Japonya, 1932-45 yılları arasında işgal ettiği Mançurya'da Dr. Shiro Ishii ve Dr.Kitasano Misaji komutasında biyolojik ve kimyasal silah çalışmalarını yürütmüştür. Biyolojik silah geliştirme programının ana yürütücüsü olan 731 nolu ünit, 150 bina ve 5 uydu kamptan oluşan komplekste 3000 bilim adamı ve teknisyenden oluşan bir kadroyla iki aşamadan oluşan bir biyolojik silah geliştirme projesi uygulamıştır (1, 14, 27, 33). İlk aşamada, 1932-39 yılları arasında bölge hapishanesindeki mahkumlar üzerinde *B.anthracis*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella sp.*, *V.cholerae, Y.pestis, B.mallei*, *Brucella sp.*, *C.tetani*, *Corynebacterium diphteriae* ve kanamalı ateş etkenleri ile deneyler yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda 13 yılda yaklaşık 10.000 mahkumun hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Mahkumlar üzerinde denenen bakterilerin biyolojik silaha dönüştürülmesiyle halk üzerinde kullanıldığı ikinci aşamaya geçilmiştir (25, 29, 33). Çin'deki 11 kentin içme suyu kaynakları *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* ve *V.cholerae* ile kontamine edilmiştir. Ayrıca, evlerin içine spreylerle *B.anthracis* sporları püskürtülmüş ve *Y.pestis* taşıyan pireler (her atakta yaklaşık 15 milyon) uçaklarla şehirlerin üzerine bırakılmıştır. Ünit 100 adı verilen diğer askeri birim ise bitki, hayvan ve insanlar üzerinde zoonoz etkenlerini kullanmıştır. Japon ordusunun yeterince hazırlıklı, eğitimli ve donanımlı olmaması nedeniyle 1941 yılında Changteh kentine yapılan saldırı sonrasında çoğu koleradan olmak üzere 10.000 Japon askeri hastalanmış ve 1700'ü ölmüştür (2, 10, 27, 33). Çin'de ise küçük çaplı bir kolera ve tifüs salgını gelişmiştir. Bu olay II. Dünya Savaşı öncesi ve sırasında Japon ordusunun biyolojik silah üretimi ve kullanımında yeterince deneyimli olmadığını göstermektedir. Savaş sonunda Sovyetler Birliği tarafından esir alınan Japon Biyolojik silah geliştirme programı yürütücüleri savaş suçları mahkemesinde yargılanmış ve büyük çaplı 12 deney yürüttüklerini kabul etmişlerdir. ABD, deneylerin teknik, içerik ve sonuçları kendilerinde saklı kalmak şartıyla bu kişileri ülkesine almıştır (1, 2, 27).

Almanya'nın Biyolojik Silah Programı

II. Dünya Savaşı sırasında Nazi toplama kamplarındaki mahkumlar üzerinde *Ricketsia prowazekii*, *Ricketsia mooseri*, Hepatit A virüsü ve *Plasmodium sp.* ile deneyler yapılmıştır. Bu araştırmalardaki temel amaç, biyolojik silah uygulaması değil, bu etkenlerin patogenezinin anlaşılması, Riketsiyal enfeksiyonlara karşı aşı bulunması ve sulfonamid tedavisinin geliştirilmesiydi (2, 25, 27). Savaş sırasında dezenfeksiyon ve aeresoller üzerine de bazı merkezlerde çalışmalar yürütülmüştür. *B.anthracis* sporu ile *Y.pestis*'in kurutulmuş saman, tahıl sapları ve ipek iplikler üzerindeki canlılığı, *F.tularensis*'in enfekte hayvan dokularından izolasyonu, bakteri içeren yağ emulsiyonlarından suda çözünebilen özel paketler üretilmesi ve *B.anthracis* sporları içeren suda çözünebilen maddelerin diş macunu tüpleri içerisine yerleştirilmesi gibi araştırmalar yapılmıştır (2).

Sovyetler Birliği'nin Biyolojik Silah Programı

Sovyet biyolojik silah geliştirme programı 1920'li yılların ortasında başlamıştır. 1930-40 yılları arasında Kızıl Ordu Bakteriyoloji Enstitüsünde *C.perfringes*, *C.tetani*, *C.botilinum* ve *Y.pestis* ile bu ajanların uçak ve top güllelerine yerleştirilmesi üzerine çalışmalar yürütülmüştür (14, 26). II. Dünya Savaşı sırasında biyolojik silah olarak tifüs ve *Y.pestis*'in uçaklardan atılması için sistem geliştirilmiştir. 1951'de Kore Savaşı sırasında ABD'nin biyolojik silah kullanıldığı yönündeki şüpheler sonucunda Sovyetler Birliğinde, tüm ülkeye dağılmış hızlı salgın incelemeye yönelik bulaşıcı hastalıklar enstitüleri ile bunlara bağlı yerel laboratuvarlar ve epidemiyolojik araştırma ekipleri kurulmuştur (1).

Sovyetler Birliği Savunma Bakanlığı, Sağlık, Tarım Bakanlığı, KGB ve Bilimler Akademisi

tarafından çok geniş kapsamlı "Biyopreparat" adı verilen bir biyolojik silah geliştirme programı yürütülmüştür. Biopreparat programının en önemli amaçları, biyoteknolojik yöntemler kullanarak biyolojik ajanların virulanslarının artırılması ve antibiyotiklere direnç kazandırılması, bu ajanların depolanması sırasında canlılık ve aerosol formunun korunmasını ile "kimerik" organizmalar yaratılmasıdır.

Biopreparat programı ile biyolojik ajanların çevresel koşullara ve antibiyotiklere karşı dirençli suşları geliştirilmiştir. Örneğin, tedavi ve kemopraflakside kullanılabilecek tüm antibiyotiklere karşı dirençli *B.anthracis* suşlarının geliştirildiği yönünde bulgular vardır. Biyoteknoloji ile farklı kaynaklardan istenilen özellikler bir araya getirilerek, süper organizmaların (Kimerik organizmalar) yaratılmasına çalışılmıştır. Sözgelimi Çiçek virüsü ile Venezuella beygir ensefalit virüsünün genomlarının birleştirilmesiyle oluşturulan veepox adı verilen kimerik bir organizma yaratılmıştır. Bu şekilde zaten mortalitesi yüksek olan çiçek hastalığına bir de ensefalit klinik tablosunun eklenmesiyle mortalitenin daha da artması sağlanmıştır (1, 8). Aynı şekilde Ebola virüsünün genomunun bir bölümü İnfluenza virüsüne entegre edilmiştir.

1970-1980 yılları arasında en az altı araştırma laboratuvarı ve beş üretim tesisinde 55.000 bilim adamı ve teknisyenin görev aldığı tahmin edilmektedir (8, 10, 11, 27). 20-30 sivil ve askeri laboratuvarda 25.000-32.000 teknik personelin yer aldığı bu proğram ile 40,000 m^3 ton biyolojik ajan üretilerek depolanmış ve çoğu silah haline getirilmiştir. Bu merkezlerden birisi olan ve 4000 personelin çalıştığı Novosibirsk Koltsovo'daki laboratuvarda, çiçek, Ebola, Marburg ve diğer kanamalı ateş virüsleri üretilmiştir (26, 30). Biyopreperat proğramı ile *B.anthracis*, *F.tularensis*, *Y.pestis*, *Brucella sp.*, Tifüs, *C.burnetii*, *B.mallei*, Botilinum toksini, Çiçek, Ebola, Marburg ve diğer kanamalı ateş virüsleri üretilerek silah haline getirilmiştir. Bu ajanların bazıları Aral Denizi'ndeki Vozrozhdeniye Adasında test edilmiştir. Biyopreparat programı ile üretilen çiçek virüsü kıtalararası balistik füze ve bombalara yüklenmiştir (8, 30).

1992 yılında Biyopreparat programın sonlandırılması ve yaşanan sistem değişikliği nedeniyle güvenlik önlemlerinin azaldığı bu askeri ve sivil laboratuvarlar ile üretim tesislerinden kaçaklar olduğu şeklinde bilgiler mevcuttur. Ayrıca, bu programda görev alan bilim adamları biyolojik silah geliştirme bilgi ve deneyimlerini şimdi başka ülkelerde devlet adına veya farklı organizasyonlar adına kullanmaktadırlar (8).

1979'da eski Sovyetler Birliği'ndeki Sverdlovsk Kenti'ndeki 19 nolu askeri üsteki mikrobiyoloji laboratuvarının filtresinin değiştirilmemesi nedeniyle havaya karışan şarbon sporları 50 km çaplı bir alana yayılmıştır. Tarihte bilinen bu en büyük akciğer şarbonu salgınında 79 kişi hastalanmış, 64'ü ölmüş ve 17 kişide ise deri şarbonu gelişmiştir. Gerçek hasta ve ölü sayısının resmi olarak açıklanan bu sayıdan çok daha yüksek olduğu iddia edilmektedir. 1980 yılında kontamine hayvan ve etlere bağlı olduğu açıklanan bu salgının, biyolojik silah üretimi sırasındaki sızıntı sonucu geliştiği 1992'de Boris Yeltsin tarafından itiraf edilmiştir. Laboratuvardan açığa çıkan sızıntı miktarının bir gramdan daha az olduğu tahmin edilmektedir. Olguların tümünün 4 km çapındaki bir alanda yaşayanlar olduğu ve hastalığın başlangıç zamanının 4-45 gün arasında değiştiği bildirilmiştir. İlk ölümlerin 4-6 gün içerisinde görülmesi ve ölüm nedenlerinin otopsi ile saptanması, akciğer şarbonunun yüksek oranda mortal seyrettiğini göstermektedir. Şarbon sporlarının renksiz, kokusuz ve görünmez olması nedeniyle 50 km'lik bir alana yayıldığı ve takiben bu alandaki hayvanlarda da şarbon geliştiği gözlenmiştir (10, 14, 25, 29, 34).

ABD'nin Biyolojik Silah Programı

ABD 1943 yılında saldırı amaçlı biyolojik silah programını Camp Detrick Maryland'deki merkezde başlatmıştır. Bu proğram ile *B.anthracis*, botulinum toxin, *F.tularensis*, *Brucella suis*, *C.burnetii*, Stafilokoksik enterotoksin B, sarı humma ve Venezuelan beygir ensesefalit virusları gibi biyolojik ajanlar üretilmiştir (26, 27).

II. Dünya Savaşında şarbon sporlarıyla dolu 5000 bomba üretilmiş, bunlar savaş sonrasında ilaç endüstrisinde kullanılmıştır. 1954 yılında *Brucella suis*, 1960 yılında *Francisella tularensis* ABD Silahlı Kuvvetleri tarafından silah haline getirilmiş ve füze başlıklarına yerleştirilmişlerdir. Biyojik silah üretim proğramının en üst düzeye yükseldiği 1950-60 yılları arasında 3400 bilim adamı ve teknisyen görev almıştır (1, 21). Bitkilere yönelik olarak *Pyricularia oryzae* ve *Puccinia graminis* isimli ajanlar geliştirilmiş ancak silah haline getirilmemiştir (1).

1950'li yılların başında Amerikan ordusu tarafından biyolojik bir silahı taklit amacıyla San Fransisco şehrine *Serratia marcescens* isimli bakteri yayılmıştır. Normalde solunum yoluyla bulaşarak hastalık yapmayan bu bakterinin kullanılmasındaki amaç, gerçek bir biyolojik silahın kullanılması halinde meteorolojik koşulların etkisinin araştırılmasıdır. 1970 yılında The Washington Post gazetesi tarafından yayımlanıncaya kadar halktan gizlenen bu denemeden sonra şehirde *S.marcescens*'e bağlı nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu salgını olmuş ve Stanford Üniversitesi hastanesinde bir hasta endokardit nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu salgının ordunun yaptığı denemeyle olan ilgisi hala netlik kazanmamıştır. Ancak, CDC tarafından ABD'de görülen 100 *S.marcescens* vakasının hiçbirisinde ordu tarafından kullanılan 8UK suşunun saptanmadığı bildirilmiştir (2, 7, 21, 27). Bu çalışmaların en önemlisi şarbon sporunun salınımını simüle etmek amacıyla 1966 yılında New York metro istasyonunun havalandırma sisteminden patojen olmayan *B.globigii*'nin kullanılmasıdır. Bu deneyin sonucunda bir milyondan fazla insanın etkene maruz kaldığı gözlenmiştir (2, 26, 29).

1955'te, insanların biyolojik silahlara olan dayanıklığını ölçme, aşı ve tedavi geliştirme amacıyla asker ve sivil gönüllülerin üzerinde çeşitli deneyler başlatılmıştır. 1956 yılında sağlık sisteminin Sarı humma hastalığını ve hastalardaki etkilerini tanımlama kapasitesini değerlendirmek amacıyla, bu virüs ile enfekte sinekler Florida'da belli bölgelere bırakılmıştır (21, 27).

1969 yılında Başkan Nixon tarafından saldırı amaçlı biyolojik silah üretim proğramı tek taraflı olarak sonlandırılmıştır. 1949-1969 yılları arasındaki 20 yıllık süreçte toplam 249 yerleşim alanında biyolojik ajanların kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. 1943-1969 arasında süren bu çalışmalar sırasında 456 laboratuvar personeli hastalanmış ve ikisi şarbondan olmak üzere üç kişi ölmüştür. Kore Savaşında Kuzey Kore'ye, Sovyetler Birliği'ne ve Çin'e karşı biyolojik silah kullanmakla suçlanan ABD biyolojik silahlara sahip olduğunu, fakat bunları kullanmadığını uluslararası alanda deklare etmiştir (1, 7, 14, 21, 26, 27, 35).

Güney Afrika Cumhuriyeti'nin Biyolojik Silah Programı

Irkçı Güney Afrika Cumhuriyeti, 1980-1993 yılları arasında "Sahil Projesi" kod adlı biyolojik silah proğramını yürütmüştür. Bu proğram ile öncelikle *B.anthracis* ve daha az oranda *V.cholerae*, *C.perfiringes*, *Y.pestis*, *Salmonella sp.* ile botilusmus toksini üretilmiştir. Bu proğramın en önemli özelliği genetik mühendislik ile günümüzde kullanılan şarbon aşısının koruyucu özellik göstermediği *B.anthracis* suşunun geliştirilmesidir. Ayrıca, biyolojik silahların geleneksel saptama sistemleri tarafından algılanması ve tanımlanmasını önlemek amacıyla modifiye edilmeleri ve özel bir paket sistemine sahip olmalarıdır. Bir diğer önemli nokta ise; *C.perfringens*'in epsilon toksin salgılatan geninin izole edilerek *E.coli* bakterisinin genomuna entegre edilmesidir. Böylece, toksinin daha kolay ve daha fazla miktarda üretilmesi mümkün olmaktadır (1, 25).

Şarbon sporları G. Afrika'da rejim mualiflerine karşı bireysel saldırılarda, *V.cholerae* ise Namibya ve diğer bölgelerdeki özgürlük savaşçılarına karşı kullanılmıştır (26). Gen modifikasyonu ve paketleme tekniğinin kullanıldığı bu proğramın günümüzdeki durumu ve üretilmiş olan biyolojik silah ajanlarının akibeti bilinmemektedir. Ancak bu program ile üretilen biyolojik ürünlerin bazı grupların eline geçtiği yönünde istihbarat verileri bulunmaktadır (1, 25).

Irak'ın Biyolojik Silah Programı

1974 yılında Al Hazen'de başlayan Irak'ın biyolojik silah geliştirmeye yönelik çalışmalarında ilk olarak *C.botilinum*, *B.anthracis* ve influenza virüsleri çalışılmıştır (5,26). 1986 yılındaki BM Özel Komisyonu'nun (UNSCOM) incelemeleri risin, trikotesen mikotoksin ve aflatoksin gibi çeşitli toksinlerin üretildiğini göstermektedir. 1990 yılından itibaren virüsler ile genetik manipülasyonları içerecek şekilde program genişletilmiştir. 1991 yılındaki Körfez Savaşı sonrasındaki BM incelemeleri, savaşta kullanılmamış olmakla birlikte, Irak'ın elinde şarbon dahil bir çok biyolojik silah türünün (Botilinum toksin ve aflatoksin gibi) kullanıma hazır bekletildiğini ortaya koymuştur (1, 10, 14, 25).

Irak tarafından 8400 lt *B.anthracis* (spor /hücre sayısı 10^9/ml), 19 000 lt botulinum toksini (potensi bilinmemekte), 3400 lt *Clostridium perfringens* sporu, 2200 lt aflatoksin ve 10 lt risin toksininin stoklandığı deklare edilmiştir. 6000 lt *B.anthracis* sporu 50 bomba ve beş füzeye, 12000 lt botulinum toksini 100 bomba ve 16 füzeye ve miktarı bilinmeyen aflatoksin yedi bomba ve dört füzeye yerleştirilmiştir (36). Aflatoksinin biyolojik silah olarak kullanılmasına yönelik bir veri olmamasına rağmen, kanserojen olması nedeniyle sivil halk üzerinde panik havası yaratmak amacıyla üretildiği öne sürülmektedir. Daha önemlisi ise; aflatoksinin daha tehlikeli bazı biyolojik ajanları kaplamak amacıyla kullanıldığı yönündeki iddiaların varlığıdır (37).

Ulusal Programlar Dışındaki Biyoterörist Saldırılar veya Girişimler

Yakın tarihte devlet dışı biyolojik silah geliştirme çalışmaları ve bazı etkenlerin kullanımına ait örnekler bulunmaktadır. 1960 yıllarda Japonya'daki hastanelerde bir mikrobiyolog tarafından gerçekleştirilen birkaç gıda kaynaklı tifo ve dizanteri salgını saptanmıştır (38).

1978 yılında BBC'de çalışan Bulgar yazar Georgi Markov, Bulgar Gizli Servisi tarafından planlanan bir suikastte, şemsiye ucuna yerleştirilmiş ricin toksini içeren misketin bacağına enjekte edilmesiyle hayatını kaybetmiştir. Aynı yıl Paris'te başka bir Bulgar muhalife de benzer bir suikast girişiminde bulunulmuştur (10, 27, 39).

1980'de Almanya'da Baader Meinhoff terör örgütünün kullandığı bir evde, *Clostridium botulinum* kültürleri bulunmuştur (1). 1984 Eylül ayında ABD Dallas Oregon'da yerel seçimin sonuçlarını etkilemek amacıyla Rajneesh tarikatı tarafından bölgedeki on restoranın salata barlarına *Salmonella typhimurium* karıştırılmak suretiyle 751 kişi zehirlenmiştir (40).

1995 yılında Japonya'da Tokyo metro istasyonunda sarin gazıyla yapılan saldırının sorumlusu olan "Yüce Gerçek" (Aum Shinirikyo) tarikatı, Tokyo'nun çeşitli kesimlerinde en az sekiz defa şarbon ve botulizm toksini ile saldırılar gerçekleştirmiş, ancak bilinmeyen nedenlerle bu saldırılarda herhangi bir hastalık oluşmamıştır. Yüce Gerçek tarikatının elinde bunları püskürtmek için sprey tanklarıyla donatılmış küçük uçaklarının bile bulunduğu; Ebola virusunu getirtmek üzere bazı grup üyelerini 1992'deki salgın sırasında Zaire'ye yolladığı ortaya çıkmıştır (1, 7, 14, 41).

ABD'de 11 Eylül 2001 tarihinde Dünya Ticaret merkezi ve Pentagon'a yapılan terörist saldırılardan bir hafta sonra bir medya kuruluşu yöneticisine içinde şarbon tozu bulunan bir mektup gönderilmiştir. Ekim ve Kasım ayları içerisinde Senato üyeleri, Dışişleri Bakanlığı, Anayasa Mahkemesi ve diğer kuruluşlara da benzer mektuplar yollanmıştır. ABD'de 11'i akciğer ve 11'i deri şarbonu olmak üzere toplam 22 olgu görülmüş, akciğer şarbonu görülen 11 olgunun beşi yaşamını yitirmiştir. Mektupların postaya verildiği tesislerdeki bazı çalışanlar ile şüpheli posta materyallerinin açıldığı yerlerde çalışan 28 kişide serolojik olarak *B.anthracis*'e karşı antikor geliştiği bildirilmiştir. Merkezi havalandırma sistemi nedeniyle mektupların postaya verildiği ve işlendiği posta merkezi çalışanları ile mektupların açıldığı ortamda bulunan yüzlerce kişi etkene karşı aşılanmıştır. Başta posta merkezi çalışanları ile dağıtım işinde görevli olanlar olmak üzere 32.000 kişiye kemoproflaksi başlanmış ve bunlardan 5.000 kişiye 60 gün

süreyle uygulanmıştır (41). Ondan fazla bina geçici olarak kapatılmıştır. Binaların arındırma işlemleri şarbon sporu içeren mektupların postaya verildiği iki posta işletmesinden birisinde 125 milyon $ ve Senato binasında ise 13 milyon $'a mal olmuştur. Bu arada Kenya, Pakistan ve Arjantin'deki değişik adreslere gönderilen bazı mektupların içinde de şarbon sporları bulunmuş, ancak şimdiye kadar ABD dışından şarbona yakalanan bir kişi bildirilmemiştir (42). ABD'deki posta kaynaklı biyoterörizm faaliyetinde kullanılan dört mektubun içinde bulunan *B.anthracis* sporlarının ABD Hayvan Hastalıkları Kültür Koleksiyonuna kayıtlı olan bir suşa (Ames) ait olduğu, aşı çalışmalarında kullanılmak üzere çeşitli merkezlere gönderildiği ve mektup zarflarına konan toz materyalin içinde taşıyıcı partiküllere bağlanmamış sporlar olduğu yönünde henüz doğrulanmamış bilgiler bulunmaktadır. Aynı dönemde, ABD'den Litvanya'daki ABD Elçiliğine gönderilen bir diplomatik pakette şarbon sporları saptanmıştır. Bu paketin, Dışişleri Bakanlığında çapraz kontaminasyona uğradığı tahmin edilmektedir. Yeni Zellanda'daki ABD Büyükelçiliği'ne siyanür içeren bir mektup ve İngiltere'deki politikacılara okaliptüs yağı şeklinde gizlenmiş sodyum hidroksit içeren paketler postalanmıştır.

Biyolojik Silahların Kontrolü Girişimleri ve Uluslararası Hukuk

Biyolojik maddelerin silah olarak kullanımını engellemek amacıyla ilk girişimler 19.yy sonunda başlamıştır. 1899 tarihinde "zehir ve zehirli silahların kullanımını" yasaklamak amacıyla Dan Hague'da "karadaki savaşlarda yasalar ve gelenekler" isimli bir konferans düzenlenmiştir. Bu konferans ile kimya bilimindeki ilerlemeye bağlı olarak yeni kimyasal silahların geliştirilmesi ve kullanımının engellenmesi amaçlanmış ve sonuç bildirgesi 24 ülke tarafından (ABD ve İngiltere hariç) imzalanmıştır. Bu konferansın ikincisi 1907 yılında yapılmıştır (2).

I. Dünya Savaşı sırasında özellikle kimyasal silahlar (zehirli gazlar) askeri hedeflere karşı yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak dünyada bu silahların kullanılmasına karşı önemli bir tepki oluşmuş ve kimyasal-biyolojik silahları ve savaşlar sırasında kullanımını engellemek üzere 1925'te Cenevre Protokolü imzalanmıştır. Cenevre Protokolünde stratejik olarak biyolojik silahların (i) kullanımı, (ii) geliştirilmesi, (iii) üretilmesi ve stoklanmasının uluslararası düzeyde yasaklanması hedeflenmiştir (1,10, 14,43). Bu protokol ile savaşlarda kimyasal ve biyolojik ajanların kullanımı yasaklanmasına rağmen, özellikle biyolojik silahların araştırılması, üretilmesi ve stoklanmasına bir sınır konulamamış ve doğal olarak, protokolu imzalayan ülkelerden bazıları çalışmalarına yine devam etmişlerdir. ABD ise Cenevre Protokolünü imzalamamıştır (25).

II. Dünya Savaşı ve sonrasındaki soğuk savaş ortamı biyolojik silahlanma çabalarını gündemde tutmuş ve Cenova protokolü bu anlamda başarısız olmuştur. 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü, çeşitli biyolojik silah ajanların kullanılması durumunda oluşabilecek hastalık, ölüm ve ekonomik kayıplar üzerine bir rapor yayınlamıştır (44). Bu raporu takiben 1972 yılında uluslararası planda biyolojik ve toksik silahların geliştirilmesini, üretilmesini, bulundurulmasını, stoklanmasını ve başka ülkelere transferini yasaklayan Biyolojik Silahlar Konvansiyonu (BSK-BWC) anlaşma metni oluşturulmuştur. 1972 protokolü, 143 ülke tarafından imzalanmış ve daha sonra 18 ülkenin de katılmasıyla 1975'te yürürlüğe girmiştir. (5, 45). BM tarafından yürütülen denetleme ve yaptırım mekanizmasının etkin olmaması her iki sözleşmenin de zayıf yönleri olarak görülmektedir. BSK'nın savunma amaçlı biyolojik silah araştırmalarına uygun olduğu şeklinde yorumlanması da başka bir sorun yaratmaktadır (2, 43). Ayrıca, bu sözleşmeler sadece imzalayan ülkeler için bağlayıcı olduğundan biyoterörizm riskini engelleyememektedir. Günümüzde uluslararası Kimyasal Silahları Yasaklama Örgütü olmasına rağmen, biyolojik silahlar için benzer bir yapılanmanın bulunmaması büyük bir eksiklik olarak kabul edilmektedir (2).

Uzun yıllardır biyolojik ve toksik silahların kontrolü bu silahların üretimi, stoklanması ve

kullanımını önleyebilmek için uluslararası platformda toplantılar yapılmaktadır. Bu alandaki son gelişmeler çiçek konusuna odaklanmıştır. Son çiçek vakası 1977 yılında Somali'de görülmüş ve 1980 yılında hastalığın eradike edildiği deklare edilmiştir. 1999 yılındaki Cenevre toplantısında, WHO tarafından dünyadaki tüm çiçek virusu stoklarının 2002'ye kadar yok edilmesi kararı alınmasına rağmen, 2002 yılındaki toplantıda bunun gerçekleşmediği saptanmıştır. Çiçek virüsünün tümüyle yok edilip edilmemesi üzerine açığa çıkan tartışmalar sonunda, WHO, birisi Rusya (Vector Facility, Novosibirsk), diğeri de ABD'de (CDC, Atlanta) olmak üzere dünyada iki merkezde bu stokların tutulmasını ve 2005 yılına kadar da diğer ülkelerdeki tüm stokların yok edilmesini karar altına almıştır (46, 47).

BİYOLOJİK SİLAH AJANLARININ ÖZELLİKLERİ

Biyolojik silah olarak mikroorganizmaların kullanılmasının avantajları (2, 6, 7, 10-13, 44):

1. Etki alanının geniş olması: Biyolojik silah ajanları uygun meteorolojik koşullar ile çok geniş alana yayılabilmektedir.

2. Kolay ve büyük miktarlarda üretilebilmeleri ve depolanabilmesi,

3. Düşük maliyetle üretim: Bir km^2'deki kişilerin %50'sini etkileyen doz (LD50) baz alınarak maliyet hesaplandığında, konvansiyonel silahlar 2000 $, nükleer silahlar 800 $, kimyasal silahlar 600 $, biyolojik silahlar 1 $'a mal olmaktadır (*B.anthracis* örneği). Bu nedenle biyolojik silahların "Fakirin Atom Bombası" olarak tanımlanması yanlış değildir.

4. Kullanımların kolay olması ve kullanılıp kullanılmadıklarına karar vermenin zorluğu: Zirai ilaçlama uçağı, helikopter, tekne veya kamyonet gibi kolaylıkla bulunabilen araçlara yerleştirilebilen sprey cihazları ile biyoterörizm amacıyla ortama kolayca verilebilirler. Biyolojik silah ajanları aerosol şeklinde ortama verildiğinde, renksiz, kokusuz, tatsız olması ve mikroskopik boyutu (ideal olarak, 1-5 μm çapında) nedeniyle farkedilemezler. Bu özellikleriyle solunum yoluyla akciğerlerin en uç bölgelerine hızla ulaşabilirler. Etkilerinin ancak kuluçka süresinin sonunda görülmesi nedeniyle etkene maruz kalanlar, semptomlar ortaya çıkana kadar hedef olduklarının farkına bile varamazlar ve bu arada salgın yayılmış olur.

5. Yüksek hastalık ve/veya ölüme neden olma potansiyeli: Az miktarının dahi büyük kitleleri etkilemesi ve oldukça fazla sayıda insanda hastalık ve/veya ölüme neden olabilmesi, biyolojik ajanların en önemli özellikleridir.

6. Dış ortam koşullarına dirençlilik: Örneğin şarbon sporunun toprakta 40 yıldan daha uzun süre kalabilmesi, *C.burnetii*'nin dış ortam koşullarına oldukça dirençli olması gibi.

7. Bazı etkenlerin insandan insana bulaşması: Örneğin veba, çiçek, kanamalı ateş gibi biyolojik silah ajanları insandan insana bulaşarak salgın oluşturabilir. Böylece silahın hedef aldığı kitleden çok daha büyük bir kitleyi etkilemesi mümkün olmaktadır (kullanıldıkça çoğalan başka bir silah yoktur).

8. Üretimlerinde antibiyotik, aşı, gıda ve yem üretim teknikleri gibi genel teknolojinin kullanılması nedeniyle üretimlerinin ve kamuflajının çok kolay olması,

9. Kitleler üzerinde panik etkisi yaratması ve sağlık sisteminde çökmeye neden olması sayılabilir.

1960'lı yılların sonlarında biyolojik silah ajanlarının genel etkileri, yayılımları ve etkilerinin karşılaştırılması üzerine ilk hesaplamalar yapılmıştır. DSÖ'ye bağlı bir uzman komitesinin yaptığı tahminlere göre, 5 milyon nüfusa sahip bir şehre, uçaktan 50 kg şarbon sporunun aerosol halinde atılması halinde, 250.000 kişide enfeksiyon gelişeceği ve bunlardan 100.000 kişinin tedavi dahi edilemeden öleceği hesaplanmıştır (44).

1993 yılında Amerikan Kongresi Teknoloji Değerlendirme Komitesi tarafından hazırlanan raporda ise, Washington D.C. Bölgesinde, rüzgar yönünde 100 kg. aeresol şeklindeki şarbon sporunun yayılmasını takiben 130.000 ile 3.000.000 arasında değişen sayıda ölüm gözleneceği ve bu etkinin bir hidrojen bombasının yaratacağı etkiye eşit veya üzerinde olduğu öngörülmüştür (48). Bir kg *B.anthracis* sporunun

10 milyon nüfuslu bir kent üzerinde salınmasının antibiyotik proflaksisine rağmen 100.000 kişinin ölümüne neden olacağı tahmin edilmektedir (49). 50 kg'lık biyolojik silah ajanının 500.000 nüfuslu bir kentin üzerinde 2 km boyunca bir uçak tarafından salınması sonucu gelişecek hastalık, ölüm ve rüzgarla etkenin taşınma özellikleri Tablo 4'de verilmiştir (27).

Tablo 4. Biyolojik ajanların etkilerinin karşılaştırılması (27)

Biyolojik Ajan	Rüzgarla taşınma mesafesi (Km)	Ölü sayısı	Etkilenen nüfus
Rift Vadisi ateşi	1	400	35,000
Kene kaynaklı ensefalit	1	9,500	35,000
Tifüs	5	19,000	85,000
Brucella sp. (Bruselloz)	10	500	125,000
C.burnetii (Q humması)	>20	150	125,000
F.tularensis (Tularemi)	>20	30,000	125,000
B.anthracis (Şarbon)	>20	95,000	125,000

Patojen ajanların arazideki kalıcılığı saatlerden günlere kadar (sporlar yıllarca kalabilir), toksinlerin kalıcılığı ise günlerden haftalara kadar değişebilir. Biyolojik silah ajanlarının rüzgaraltı tehlike bölgesi alanı ise 500 km^2'ye kadar çıkabilir.

CDC tarafından geliştirilen ekonomik modele göre ise; biyolojik saldırıya maruz kalan her yüz bin kişi için 478 milyon (*Brucella sp.* kullanım senaryosu) ile 26.2 milyar dolarlık bir bütçe kaynağı gerekmektedir (şarbon kullanım senaryosu) (50).

Biyolojik silah potansiyeline sahip birçok ajan olmasına karşın, bunların kullanımını sınırlandıran bazı faktörler de vardır. Bu faktörler kısaca şu şekilde sıralanabilir:

1) **Elde edilebilirlik:** Antraks vb ajanların eldesi kısmen daha kolayken, dünyada doğal olarak sadece belirli bölgelerde gözlenen Ebola ile yeryüzünden eradike edilmiş ve sadece belli laboratuvarlarda bulunduğu bilinen çiçek virüsünün eldesi çok daha zordur.

2) **Etkinlik:** Kullanım amacına göre ajan yüksek mortaliteye sahip olmalı veya hedef popülasyonda büyük oranda etkinlik kaybına neden olabilmelidir. Kullanılacak ajanın daha etkili olması, bireyden bireye bulaşma özelliğine bağlıdır. Ayrıca ajanın yayılımında bir arakonağa ihtiyaç duymamalıdır.

3) **Üretim, taşıma, silah haline getirilme (yükleme) ve kullanım aşamalarında çalışanları koruma güçlüğü:** Bazı biyolojik silah ajanlarının üretimi için biyogüvenlik düzeyi (BGD) 3 ve 4 laboratuvar olanaklarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, Özellikle BGD 4'de çalışacak yetişmiş teknik personel ve üretim-toplama aşamaları esnasında kalite kontrolü sağlamanın zorluğu gibi problemler de söz konusudur. Yetersiz şartlarda çalışıldığı veya biyogüvenlik uygulamalarına uyulmadığı zaman çevresel kontaminasyon gelişim olasılığı Sverdlosk'ta olduğu gibi çok yüksektir.

4) **Depolanma koşulları:** Biyolojik silah ajanları, etkilerini koruyabilmeleri için özel koşullar altında saklanmalıdır. Ayrıca, biyolojik ajan taşıma sistemlerinin yüklenmiş ve kullanıma hazır halde olması, kullanım zorluğu yaratmaktadır. Saldırı sırasında savaş başlıklarının depolardan alınıp, hemen roket-füze sistemlerine monte edilebilmesi gereklidir.

5) **Biyolojik ajanların dağılım özellikleri:** Biyolojik savaş ve biyoterörizmde geniş kitleler üzerinde daha büyük hasar oluşturmak için kullanılacak ajanların aerosol formuna dönüştürülebilmesi zorunludur. Etken aerosol içerisinde stabil kalabilmeli ve akciğerde en uç noktalara ulaşabilmesi için 1-5 μm partikül büyüklüğünde olmalıdır. Gıda ve su kaynakları da bu tip saldırılar için uygun görülmesine rağmen, günümüzdeki gelişmiş su filtrasyon sistemleri nedeniyle aerosol yolla görülen aynı etkiyi oluşturmak için çok daha büyük miktarlara gereksinim duyulmaktadır. Kimyasal ajanlarda olduğu gibi deriden temas yoluyla enfeksiyon yaratılması mümkün değildir. Bu durumda, eğer biyolojik ajan doğru bir şekilde tespit edilebilirse, buna karşı savunma kimyasal ajanlara karşı savunmadan daha kolaydır (Tablo 5).

6) **Etkin salınım düzenekleri ve çevresel faktörler:** Çoğu biyolojik silah ajanı UV ışık ve kurulukta yok olmaktadır. Anthrax sporları, bazı

toksinler gibi kuru ajanlar kalıcı olmalarına rağmen, birçok biyolojik ajanın etkisi zamanla çok çabuk azalır. Aerosol formda salınım için, uygun meteorolojik koşullara ihtiyaç vardır. Yağmur, şiddetli rüzgar, direkt güneş ışını partikül büyüklüğüne bağlı olarak ajanın etkinliğinin % 90-99 oranında azalmasına neden olabilmektedir.

Tablo 5. İdeal koşullar altında biyolojik silah ajanların optimal dağılımı (17)

Enfektif Doz: < 100 partikül/organizma
Canlılık ve virülansında azalma olmamalı
Etkenin konsantrasyonu: 10^{10}/ml
Optimal hava koşulları*
- Orta dereceli hava akımı,
- Uygun nem
- Saatte 20 km hızla sabit esen rüzgar

Gece yarısı 100 m yukarıdan aşağıya ve rüzgar yönünde salınım
5 lt/km hızla 50 km yayılım
Etkenin en az % 10'unun aerosol şeklinde ve <5μm çapında olması

* Yağmur; 5 μm çapındaki partikülerin % 99'unu ve 3μm çapındakilerin ise %90'ını yok etmektedir.

7) **Bağışıklama ve/veya tedavi problemleri:** Biyolojik silahların geliştirilmesi ve kullanımında aşı ve/veya tedavisinin bilinmesi en önemli faktörlerden birisidir. Bilinen bir aşısı ve/veya tedavisi olmayan etkenler şüphesiz en tehlikeli silahları doğuracaktır (3, 6, 7, 13, 17, 39).

Biyolojik silahların diğer olumsuz yönleri arasında, uygun olmayan meteorolojik koşullar veya salınım durumunda kendisini kullananlara zarar verebilmesi; dağılımının ve etkilerinin önceden tahmin edilememesi ve uzun süre doğada kalarak çevresel kirlenmeye neden olması sayılabilir.

Biyolojik silah olarak virüslerin (i) üretilme ve depolanmaları için daha yüksek teknolojiye gerek olması, (ii) hücre içi yaşam özelliği nedeniyle çoğunun dış ortama dayanıksız olması, (iii) kullanıcı açısından yayılımlarını kontrol etmenin zorluğu ve (iv) bazılarına karşı etkili bir aşı ve tedavi bulunmaması gibi olumsuz yanları mevcuttur (10, 21, 41).

Bütün bu kriterler göz önüne alındığında biyolojik ajan olarak *B.anthracis*, *F.tularensis*, *Y.pestis*, *C.burnetii* ve çiçek virusü ön plana çıkmaktadır. Diğer taraftan, genetik manipülasyonlarla geliştirilen daha virülan süper mikroorganizmalar veya antibiyotiklere dirençli suşlar gibi yeni sorunlarda bulunmaktadır. Savaş aracı olarak kullanımı zor gibi görünse de bu ajanlar, temel amacı moral ve politik değerleri bir kenara iterek toplumda korku ve panik yaratmak olan biyoterörizm için oldukça kullanışlı silahlardır (39, 45).

BİYOTERÖRİZMİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel olarak biyolojik silah kavramı, askeri bir yaklaşım gibi değerlendirilmektedir. Biyolojik savaşa yönelik olarak bağışıklama (Şarbon ve çiçek), savunmaya yönelik olarak NBC eğitimi, erken tanımlama sistemlerinin geliştirilmesi, yaygınlaştırılması ve koruyucu ekipman ihtiyacının sağlanması ile teyakkuz durumunda olmak gibi askeri hazırlık ve yapılanmalar söz konusudur. Ancak, biyoterörizm için sadece askerler risk grubunu oluşturmazlar. Ayrıca, son yirmi yılda gelişen olaylar dikkate alındığında sivil halkın bu saldırılara maruz kalma riski giderek artmaktadır (51).

Biyoterörist saldırıların üstesinden gelebilmek için sağlık çalışanlarının temel epidemiyolojik bilgi ve donanıma sahip olması gereklidir. Bir bölgede görülen salgının biyoterörist saldırılara bağlı olarak mı yoksa doğal yolla mı geliştiğinin ayırıcı tanısı en önemli sorundur. Aerosol formundaki biyolojik silah ajanlarının görünmez, renksiz ve kokusuz olması ve su-gıda kaynaklı saldırıların gizli gerçekleştirilmesi nedeniyle bu ayırımı yapmak oldukça zordur. Herhangi bir küçük veya geniş çaplı salgının biyoterörist saldırı nedeniyle olup olmadığının belirlenmesi için yapılacak ilk incelemeler zaman alıcı olmamalıdır (10, 13, 17, 52).

Bir bölgedeki salgın durumdaki olasılıklar:

- Bölgede bilinen endemik bir hastalığa bağlı ani gelişen bir salgın mı ?
- O bölgede yeni veya yeniden önem kazanan bir enfeksiyon etkenine bağlı bir salgın mı ?
- Laboratuvar kaynaklı bir kaza mı ?
- Bir biyolojik silah ajanının salınımı mı ?

Epidemiyolojik inceleme bu olasılıkları ayırt etmez, ancak ayırımında yardımcı olabilir. Özellikle başlangıçta olguların sayısı çok az ise, etkeni veya olağan dışı şeylerin oluşumunu saptamak çok zor olabilir. Bunun çözümü mevcut surveyans sisteminin güçlendirilmesi veya sendromik surveyans uygulanmasıdır. Sadece olağan dışı hasta sayısı değil, örneğin tek bir akciğer şarbonu gibi özellikli olgular da sistemi uyarmalıdır (35, 51).

Etkisi hemen gözlenen kimyasal silahların aksine, biyolojik ajanlara bağlı ilk olgular etkenin inkübasyon süresine bağlı olarak birkaç gün veya hafta içinde görülecektir (Şekil 1).

Biyolojik ajan kullanıldığına dair herhangi bir veri yoksa, ilk olguların görülmesine kadar geçen süre (inkübasyon süresi), sağlık sisteminin kontrolü dışında gelişen bir dönemdir (48, 51). Temas edenlerde klinik belirtiler görülmesiyle tanı ve müdahale evresi başlamış olacaktır. Sağlık sistemin kontrolünde olan bu evrelerde, surveyans ve bildirim sistemi, biyolojik saldırılara karşı anahtar savunma mekanizmasıdır. Etkili, hızlı ve güvenilir bir surveyans ve bildirim sistemi, etkenin bulaşması ve olgu sayısının arttığı lag süresinin azaltılmasında ana işleve sahiptir. Acil durumlara yerinde yanıt vermek için, işleyen pratik acil durum hazırlık planlarının varlığı da esastır. Müdahale süresince, farklı kurum ve kuruluşlar arasında eşgüdümlü ve hızlı bir işbirliğinin yürütülmesi hastalığın yayılımını azatlamak için gereklidir. Acil durum planları ve kurumlar arası planlamalar biyolojik saldırıya verilen yanıtta gereksiz gecikme ve hataların ortadan kaldırılmasına yardımcı olacaktır (3, 9)

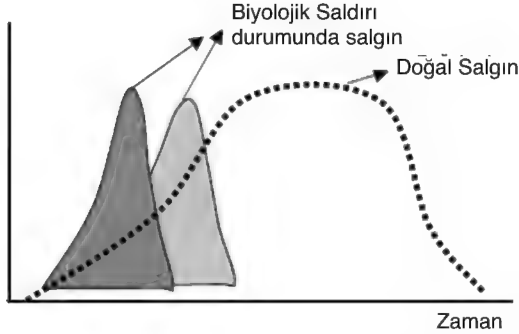
Potansiyel bir biyolojik saldırıya karşı temel epidemiyolojik yaklaşım, diğer standart epidemiyolojik yaklaşımlardan farklı değildir. Birinci aşamada, laboratuvar ve klinik veriler/bulgular ile salgının olup olmadığı saptanmaya çalışılır. Hızlı bir şeklide, vaka tanımı yapılarak, olgu sayısı ve atak hızı belirlenmelidir. Bu tanımlar yapılırken doğru vakaların ve vaka sayısının yakalanması için mutlaka objektif kriterler kullanılmalıdır. İkinci aşamada ise, tahmin edilen olgu sayısı önceki yıllardaki sayılar/oranlar ile karşılaştırılarak normalden sapma olup olmadığı bulunmalıdır. Vaka tanımı yapılıp atak hızı belirlendikten sonra salgının yer, zaman, ve etkilenen kişiler gibi geleneksel bilgileri kolayca karakterize edilebilir (22, 51, 53).



Şekil 1. Bulaşıcı hastalığın zamana bağlı olgu sayısı ve tanı, müdahale zamanları

Zaman ve olgu sayısına yönelik veriler epidemiyolojik eğriden hesaplanabilir. Hastalık paterni, doğal veya biyolojik saldırı ayırımında öncelikli bir faktördür. İnsandan insana veya vektör aracılığıyla bulaşan doğal enfeksiyonlara bağlı salgınlardaki hasta sayısının artışı, genellikle temas eden duyarlı populasyonun azalması ve bağışıklık gelişimiyle birlikte azalmaktadır. Biyolojik saldırı durumunda ise büyük bir olasılıkla populasyondaki herkes aynı anda etkenle temas edecektir. Sonuçta, fizyolojik ve temas farklarına rağmen, saatler veya günler içinde hızlı bir tepe yapan "baskılanmış" bir epidemiyolojik eğri elde edilecektir. Eğer, biyolojik silah ajanı insandan insana da bulaşıyorsa, birinci tepeden sonra ikinci bir tepe oluşumu görülecektir. Ancak, biyoterörist saldırıda beklenen epidemiyolojik eğri, diğer noktasal kaynaklı temaslarda görülen (örneğin gıda kaynaklı salgınlar) eğriye benzer

olduğu için, bu durum biyolojik saldırı için, patognomonik değildir (Şekil 2)(51, 53, 54).



Şekil 2. Doğal ve biyolojik saldırıya bağlı gelişen salgınların epidemiyolojik eğrileri

Eğer özel bir grup etkilenmişse, epidemiyolojik eğri temas zamanını gösterecektir. Bu veriden yararlanarak, inkübasyon süresi hesaplanabilir ve böylece potansiyel etken tanımlanabilir. Eğer, inkübasyon süresi alışılagelmişden çok daha kısa ise; bu durum yüksek inokülasyon dozuna bağlı olabilir. İnkübasyon süresinin hesaplanması, etkenin insandan insana bulaşımını da saptamaya yardımcıdır (51).

Aşamalı epidemiyolojik eğri doğal nokta kaynaklı salgınlarda da görülebildiğinden biyolojik saldırının gelişip gelişmediğine karar verebilmek için bazı ek özellikler araştırılmalıdır. Ancak bu ipuçların hiçbirisi tek başına biyolojik saldırının varlığını kanıtlamaya yeterli değildir (22, 51, 54).

Epidemiyolojik açıdan biyolojik saldırı göstergeleri;

1. Çok şiddetli hastalık tablosu; akciğer şarbonu veya akciğer vebası, tifoidal tularemi, ruam, kanamalı ateş, tifüs gibi olağanüstü tehlikeli hastalıklar,

2. Zoonotik hastalık salgınları veya ekzotik enfeksiyonların görülmesi,

3. Yeryüzünden eradike edilmiş çiçek hastalığının görülmesi,

4. Bu coğrafyada görülmeyen bir enfeksiyon hastalığı veya endemik olmayan bir bölgede aynı ayda çok sayıda vaka görülmesi,

5. Farklı hastalıklara ait birden çok ani başlayan salgın,

6. Enfeksiyonun normal bulaşma dönemi dışında görülmesi,

7. O bölgede bulunmayan bir vektörle bulaşan hastalığın görülmesi,

8. Aynı hastalığın veya semptomların görüldüğü birçok vakanın varlığı; bir toplulukta ani başlayan ve çok sayıda bireyi etkileyen enterit, pnömoni vb. hastalıklar.

9. Yaş grubuna uygun olmayan hastalıkların görülmesi,

10. Alışılmadık yollarla maruz kalınan hastalık; örneğin botilinum veya Stafilokok enterotoksin B gibi toksin hastalıklarının aerosol yol ile oluşması (Sverdlosk örneği),

11. Nedeni bilinmeyen ani ölümlerin varlığı,

12. Belirli bölgelerde bulunanlarda yüksek atak hızının varlığı (Örneğin etken kapalı bir alana verilmişse bina içerisinde yüksek atak hızı veya dış ortama salınmışsa bina içindekilerde düşük atak hızının saptanması),

13. Belirli bir meslek grubunda hastalık g örülmesi (Posta çalışanları, devlet memurları vb.),

14. Potansiyel bir saldırının istihbaratı veya biyolojik ajanın salınıma dair direkt kanıtların varlığı olabilir (10, 39, 51, 52).

Yukarıda sayılan göstergelerin bir veya birkaçının varlığında bile biyolojik saldırının olduğunu söylemek kolay değildir. Örneğin 1984 *Oregon Salmonella* salgınının saptanması birkaç ayı almıştır (40).

Laboratuvar açısından biyolojik saldırı göstergeleri:

1. Nadir görülen veya hiç görülmeyen mikroorganizmaların neden olduğu salgından etken izolasyonu,

2. Olağan dışı direnç paterni gösteren suşlar ile salgın gelişimi,

3. Normal olarak belli bir vektör ile bulaşan bir mikroorganizmanın, vektörü olmadan yayılması,

4. Belli bir coğrafik bölgede ya da mevsimde alışılmamış bir mikroorganizmanın veya toksinin saptanması,

5. Farklı zaman ve yerlerden elde edilen edilen organizmaların aynı genetik tipte olması.

Çoğu biyolojik silah ajanının nadir görülen enfeksiyonlar oluşturması nedeniyle, özellikle ilk olguların tanısında sorunlar yaşanacak ve geç tanı konulacaktır. Bu durum özellikle insandan insana bulaşan etkenlerle oluşan enfeksiyonların daha da hızlı yayılması anlamına gelecektir. Ayrıca, çoğu biyolojik silah ajanının oluşturduğu semptomlar spesifik değildir. Böyle durumlarda sendromik surveyans uygulanması salgının daha erken tanımlanmasını sağlayabilir (22, 23, 39).

Mevsimsel veya coğrafi olarak olağan dışı enfeksiyonlar saptanması, salgının doğal olmadığının bir göstergesi olabilir. Biyolojik saldırı genellikle tüm olguların tek bir zaman periyodunda kümelendiği noktasal salgın şeklindedir. Bu özellik, gıda kaynaklı salgınlar dışında diğer enfeksiyon hastalıklarında görülmemesine rağmen, bioterörist saldırı için patognomik değildir. Akciğerde şarbon, veba veya tularemi gibi atipik klinik formların belirli bir bölgedeki populasyonda yüksek oranda görülürken, bu bölge dışındaki insanlarda az veya hiç görülmemesi biyolojik saldırı lehine bir bulgudur. Eğer birkaç noktada ani başlayan salgınlar söz konusu ise, bu büyük olasılıkla biyolojik saldırıya bağlıdır (17, 51).

BİYOTERÖRİZMDE SAVUNMA VE KORUNMA

Biyolojik silah ajanlarının hangisinin ne zaman kullanılacağının bilinmemesi, bazı ajanlara karşı aşı gibi koruyucu önlemlerin uygulanmasını da imkansız kılmaktadır. Günümüzde yalnızca şarbon, çiçek ve veba aşıları lisanslı olarak üretilmektedir. Bu etkenlerin dışında, botilinum toksini, tularemi, Q humması (Avusturalya'da kullanılan bir aşıdır) ve beygir ensefalitlerine karşı aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu nedenle oldukça geniş bir biyolojik silah listesi içinde yalnızca üç etkene karşı aşı ile bağışıklama mümkündür (55). Biyolojik saldırı sonrasında etkene maruz kalan populasyona aşı uygulansa bile antikor yanıtı gelişene kadar geçen sürede kemoproflaksi uygulanmalıdır. Biyolojik saldırıdan sonra bazı ajanlara karşı antibiyotik proflaksisi uygulanabilirse de genetik olarak bu ilaçlara karşı dirençli hale getirilmiş ajanların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (5, 16, 41).

Etkili bir savunma için, saldırı olmadan önce belli organizasyonların rasyonel ve ekonomik bir şekilde düzenlenmeleri ve eğitilmeleri gerekir. CDC, biyolojik silahlara karşı savunma stratejilerini beş ana başlık altında sınıflandırmıştır (11, 50, 53, 54, 56):

I. Hazırlık ve önleme
II. Saptama ve gözetim (ilk olgular, otopsi)
III. Etkenin özelliklerini tanımlama
IV. Koruyucu yöntemlerin geliştirilmesi
V. İletişim ağının sağlıklı çalışması

Hazırlık ve önleme; ne zaman ve nereden geleceği tahmin edilemeyen biyoterörist saldırılara %100 hazırlıklı olmanın olanağı yoktur. Fakat, hangi biyolojik ajanın karşı tarafın elinde olduğunu bilmek, bu ajanlara karşı tanı, tedavi ve korunma açısından hazırlık yapma olanağı sağlayacaktır. Bu amaçla, yerel düzeyde sağlık kurumları arasında biyoterörizme (tüm KİS karşı) karşı plan ve protokollerin geliştirilmesi (hastanelerin acil durum planlarının yeni gelişmelere uygun olarak yenilenmesi, acil servis önü arındırma sistemlerinin kurulması, hastaların ve şüpheli temaslıların izolasyonu veya karantina uygulanmasına yönelik planlama, kemoproflaksi, aşı, otopsi ve diğer koruyucu önlemler vb), sağlık personelinin KİS'e yönelik olarak sürekli eğitimi ile bunlara yönelik rehberlerin ve uygulama standartlarının hazırlanması ve yayınlanması gereklidir (11).

Araştırma ve saptama; Biyolojik saldırılarda kullanılabilecek etkenlerle oluşabilecek hastalıklara yönelik ulusal ve bölgesel düzeyde sürveyans sisteminin veya sendromik surveyansın oluşturulması, potansiyel biyolojik silah ajanlarına yönelik vaka tanımlarının hazırlanması, şüpheli vakaların titizlikle araştırılması ve şüpheli ölümlerde otopsi uygulamasını içermektedir.

Tanı koyma ve nitelendirme; Biyolojik silah ajanlarının hızlı ve doğru olarak tanımlanması için yüksek kapasiteli, gelişmiş bir ulusal referans

laboratuvarının kurulması, ulusal laboratuvarların tanı olanaklarına göre kategorize edildiği bir laboratuvar ağının oluşturulması (kim, nasıl tanı koyacak; hangi laboratuvarlar hangi düzeyde test yapacaklar) ve laboratuvar ağı içerisinde verilerin sağlıklı paylaşımı için bilgisayar ağının kurulmasıdır.

Müdahale ve yanıt; Hastanelerin aktive edilmesi, epidemiyolojik araştırma, hastaların tıbbi tedavisi, izolasyon, karantina, şüpheli temaslı kişilerin ilaçla korunması, aktif veya pasif bağışıklama, dekontaminasyon önlemlerinin alınması ve ilgili birimlerin koordinasyonunun ve lojistik desteğinin sağlanmasıdır.

İletişim; Ulusal ve bölgesel düzeyde ilgili birimler arasında hızlı ve etkin bir iletişim ağının oluşturulması, kesin ya da şüpheli saldırı durumlarında paniğe meydan vermeden halkın bilgilendirilmesi ile biyolojik ve kimyasal terörist saldırılara karşı halkın bilinçlendirilmesini sağlayan bir web sitesi hazırlanmasıdır.

Ulusal düzeyde işbirliği ve koordinasyon sağlanarak, kurumsal bazdaki hazırlıklar yukarıdaki basamak ve esaslara göre planlanmalı ve yürütülmelidir. Böylesi bir strateji ve planlama olası kaybı en az düzeye indireceği gibi panik havasını da önleyecek ve organize bir yanıt verilmesini sağlayacaktır.

Biyolojik silah ajanlarına karşı korunma, bireysel ve toplu korunma olmak üzere iki bölümde incelenebilir. "Biyolojik silahlarla yapılan saldırılara karşı kişisel korunmada en etkin yol koruyucu giysi ve maske kullanmaktır". Biyolojik silah ajanlarının aerosol formda kullanılma potansiyeli nedeniyle deriden konağa girişi genellikle mümkün değildir, ancak konjoktiva ve mukozal yüzeyler de etkenin giriş kapısı olabilir. Savaş ortamında aerosol yolla yapılan bir biyolojik atakta, yüzü ve gözü tümüyle kapatan maskeler, solunan havayı adsorbsiyon kapasitesi yüksek bir karbon filtresinden süzerek, 1-10 μ'luk partikülleri tutmaktadır. Özellikle ajanın ciltle temasını önlemek için kişisel koruyucu elbise kullanılmalıdır. Bu elbiseler tipine göre belli derecelerde koruma sağlamaktadır (Tablo 6). Biyolojik silahların aksine kimyasal silahların çoğu normal kumaştan kolaylıkla geçebildiğinden, koruyucu elbisenin dış yüzü yağa dirençli, kolaylıkla arındırma işlemi yapılabilecek pamuk ve sentetik karışımı olan butil kauçuktan, iç yüzeyi ise, aktif kömür partiküllerinden oluşan bir filtre tabakasından imal edilmektedir. NBC koruyucu elbiseler, yoğun bir gaz ortamında en az altı saat korunma sağlayabilmektedir. Bütün teknolojik gelişmelere rağmen, sabunlu su ile vücudun ve ellerin yıkanması, halen oldukça geçerli bir korunma yöntemidir.

Uygun, güvenli ve yeterli havalandırma ve filtre sistemlerinin kurulu olduğu sığınaklar, askerler kadar sivil halk için de toplu korunma alanlarıdır. Sığınakların olmadığı yerlerde evin bir odasını sığınak olarak hazırlamak, pencere ve kapı çerçevelerini kalın bantlarla bantlamak, naylon örtü ile kaplamak suretiyle dışarıdan sızmayı önlemek gibi tedbirler de alınabilir (9).

Tablo 6. NBC olaylarında kullanılacak kişisel korunma teçhizatları ve korunma düzeyleri

Düzeyi	Hangi Durum ?	Özellikleri
Seviye A	En üst düzeyde koruma sağlar, çok yüksek konsantrasyonda toksik-kimyasal ajan uygulanması durumunda kullanılır.	"Hava geçirmeyen kıyafet". Tam bir kimyasal koruma sağlayan; pozitif basınçlı solunum cihazı, kimyasal geçirmeyen çift katlı eldiven ve çizme vardır.
Seviye B	Deri ile temas tehlikesinin az olduğu durumlarda kullanılır,	Hava geçirmezlik dışında, A seviyesindeki gibi tam bir solunum koruması.
Seviye C	Ajanın havadaki konsantrasyonu çok düşükse kullanılır.	Yüzü koruyan maske, kimyasal geçirmeyen eldiven ve çizmesi olan kıyafet.
Seviye D	Kimyasal atak tehlikesi olmayan durumda kullanılır.	Solunum koruması yoktur, latex eldiven ve mukozal yüzeylerle teması engelleyecek gözlük ve maske.

Biyolojik ajanların sivil hedeflere yönelik kullanımında, olay yerinde çalışacak görevliler ve laboratuvar çalışanları için seçilecek kişisel korunma techizatları çalışma koşullarına uygun olmalıdır. Biyolojik savaş veya biyolojik saldırı durumunda, besin ve su kaynakları zincirinin de biyolojik ajan açısından izlenmesi gereklidir (9).

Biyolojik saldırı sonrasında gelişen salgında enfeksiyon zincirin kırılması ve duyarlı populasyonun sayısının azaltılması amacıyla proflaktik önlemlere başvurulmalıdır. Bu amaçla, ilk planda "maruziyet-temas proflaksisi" uygulanmalıdır. Temas proflaksisi, enfeksiyon kaynağının (yani hastaların) izolasyonu ve hastalarla yakın temas içinde olan sağlıklı bireylerinin karantinaya alınması işlemlerini içermektedir. Ek olarak, hastanın enfekte çıkartılarının kontamine eşyalarının arındırılması-dezenfeksiyonu, ölü defin işlemleri ile enfekte hayvanların imhası sağlanmalıdır (22, 41).

Açık veya tanımlanmış bir biyolojik saldırının varlığında etkene maruz kalanlar ile insandan insana bulaşan biyolojik silah ajanlarının varlığında hastalarla temas eden sağlıklı bireyler ve laboratuvar çalışanlarına dispozisyon proflaksisi uygulanabilir. Bu uygulama, kullanılan/kullanılma olasılığı olan biyolojik silah ajanına göre maruziyet öncesi ve sonrasında kemoproflaksi ve/veya aşı ile aktif ve pasif bağışıklama (temas sonrası) işlemlerini kapsamaktadır. Ancak kemoprolaksi sadece bakteriyel ajanlara yöneliktir. Günümüzde aşı ile bağışıklama, lisanslı olarak üretilmesi nedeniyle ancak şarbon, çiçek, veba ve botilinum toksinine karşı mümkündür. Tularemiye karşı sadece laboratuvar çalışanlarına uygulanan canlı attenüe aşı, Avustrulya'da Q hummasına karşı risk grubuna uygulanan aşı ile deneysel olarak beygir ensafalit aşıları bulunmasına rağmen, tedarik edilmeleri oldukça güçtür. Temas edenlere aşı uygulansa da antikor yanıtının geç oluşması ve koruyucu antikor düzeyinin sağlanması için tekrarlayan dozlara ihtiyaç olması nedeniyle aynı zamanda kemoproflaksi de uygulanmalıdır. Bir diğer önemli problem ise, veba ve tulareminin ağır formlarına karşı aşıların koruyuculuğunun düşük olmasıdır (10, 11, 55).

Sonuç olarak; KİS'e karşı tümüyle hazırlıklı olma olasılığı yoktur. Ancak biyolojik saldırılara karşı etlili bir mücadele için; NBC alanında multidisipliner bir yapılanmanın oluşturulması, kurumlar arası işbirliği ile acil durum planlarının yaratılması, biyolojik silah ajanlarına yönelik epidemiyolojik hazırlık planlarının geliştirilmesi, ulusal laboratuvar ağının kurulması, sağlık personeline eğitim verilmesi ve toplumun acil durumlar konusunda eğitilmesi gelecekte önümüzde duran en önemli görevlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lietenberg M. Biological weapons in the twentieth century: a review and analysis. Crit Rev Microbiol 2001; 27(4): 267-320.
2. Prevention of a Biological and Toxin Arms Race and the Responsibility of Scientists. Eds. Geissler E, Haynes RH. Akademie-Verlag Berlin 1991.
3. Kortepeter MG, Parker GW. Potential biological weapons threats. Emerg Infect Dis 1999; 5: 523-7.
4. Dolev E: Bioterrorism and how to cope with it. Clin. Dermatol. 2002; 20: 343-5.
5. Hillemann MR. Overwiew: cause and prevention in biowarfare and bioterrorism. Vaccine 2002; 20: 3055-67.
6. Spencer RC, Wilcox MH. Agents of biological warfare. Rev Med Microbiol 1993; 4: 138-43.
7. Von Lubitz KJE Dag. Bioterrorism: Field Guide to Disease Identification and Initial Patient Management. Taylor & Francis 2005.
8. Alibek K, Handelman S. Biohazard. Random House, New York, USA. 1999.
9. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance. 2004
10. USAMRIID's Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.ed. Eds: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. Borden Institute, Washington D.C 1997: 415-66.
11. Anonymous. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. MMWR. 2000; 49: RR-4
12. USAMRIID's Medical Management of Biological Causalties Handbook.4rd ed. 2001.
13. Bellamy RJ, Freedman AR. Bioterrorism. Q J Med 2001; 94: 227-34.

14. Atlas RA. Bioterrorism before and after September 11. Crit Rev Microbiol 2001; 4: 355–79.
15. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. Science 1999; 283: 1279–82.
16. Atlas RM. The medical threat of biological weapons. Critical Rev Microbiol 1998; 3: 157-68.
17. Spencer RC, Lightfood NF. Preparedness and Response to Bioterrorism. J Infect 2001; 43: 104-10.
18. Burrows WD, Renner SE. Biological warfare agents as threats to potable water. Environ Health Perspect. 1999 December; 107(12): 975–84.
19. Storch GA. Respiratory System. In: Scjaechter M, Medoff G, Eisentein BL eds. Mechanisms of Microbial Disease. 2nd ed.Williams &Wilkins 1993: 675-95.
20. http://www.3m.com/us/home_leisure/filtrete/anthrax_qa.pdf. Erişim: 19 Aralık 2006.
21. Secret Agents: The Menace of Emerging Infections. Ed: Madeline Drexler. Joseph Henry Press Washington, D.C 2002.
22. Khan AS, Morse S, Lillebridge S. Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. The Lancet 2000; 356: 1179-82.
23. Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. Emerg Infect Dis, 1998; 4: 488-92.
24. Mayor A. Dirty tricks in ancient warfare. Quarter J Mil His 1997: 32-37.
25. Wheelis M. A short history of biological warfare and weapons. Eds: Chevrier MJ, Chomiczewski K, Dando MR, Garrique H, Granasztoi G, Pearson GS. The implementation of legally binding measures to strengthen the biological and toxin weapons convention. Springer Netherlands, 2004: 15-31.
26. Roffey R, Tegnell A, Elgh F. Biological warfare in a historical perpective. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 450-4.
27. Christopher GW, Chieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM. Biological warfare, a historical perpective. JAMA 1997; 278: 412-7.
28. Derbes VJ. De Mussis and the great plague of 1348: a forgotten episode of bacteriological war. JAMA 1996; 196: 59–62.
29. Frischknecht F. The history of biological warfare. EMBO Rep. 2003; 4(Supp1): 47–52.
30. Henderson DA, Inglesby TV, Barlett JG et al. Smallpox as a biological weapon. JAMA 1999; 281: 2127-37.
31. Durham B. The background and history of manmade disasters.Top Emerg Med 2002; 24: 1-14.
32. Koneman EW, Allen SA, Janda JM, Schreckenberger PC,WinnWC. The Aerobic Gram Positive Bacilli. Color Atlas and Texbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. , Lippincott Raven Pub. Philadelphia: USA ,1997: 651-64.
33. Harris S. Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. Ann N Y Acad Sci 1992; 666: 21-52.
34. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 266: 1202–8.
35. Kadlec RP, Zelicoff AP, Vrtis AM. Biological weapons control. Prospects and implications for the future. JAMA 1997; 278: 351–6
36. Zalinskas RA. Iraq's biological weapons. The past as future?. JAMA 1997; 278: 418–24.
37. http://www.sipri.se/pubs/Factsheet/unscom.html. Stockholm International Peace Research Initiative. SIPRI fact sheet. Iraq: the UNSCOM experience.
38. Anonymous. Deliberate spreading of typhoid in Japan. Science J 1966; 2: 11–2.
39. Simon JD. Biological terrorism. Preparing to meet the threat. JAMA 1997; 278: 428-30.
40. Torok TJ, Tauxe RV, Wise RP et al. A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. JAMA1997; 278: 389–95.
41. Henderson A, Inglesby V, O'Toole T. Bioterrorism Guidelines for Medical and Public Health Management. ASM press 2002.
42. Ahmad K, Dil AS,Kazi BM, Us-Saba N, Ansari J,Nomani K. Pakistan's experience of a bioterrorism-related anthrax scare. East Mediterr Health J. 2004; 10(1-2): 19-26.
43. Fidler DP. Facing to global challenges posed by biological weapons. Microbes Infect 1999; 1: 1059-66.
44. Report of WHO Group of Consultants. Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva 1970, WHO.
45. Hamburg MA. Bioterrorism: responding to an emerging threat. Trends Biotechnol 2002; 20: 296-8.
46. Tegnell A, Wahren B, Elgh F. Smallpox-eradicated but a growing terror threat. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 504-9.
47. Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. Trends in Microbiology 2001; 1: 15-18.
48. Stephenson J. Confronting a biological Armageddon: experts tackle prospect of bioterrorism. JAMA1997; 276: 349–51.
49. Wein LM, Craft DL, Kaplan EH. Emergency response to an anthrax attack. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 4346–51.
50. Kaufmann AF, Meltzer MI, Schnid GP. The economic impact of a bioterrorist attack: Are prevention and past attack intervention programs justifiable?. Emerging Infectious Diseases. 1997; 3: 83-94.
51. Pavlin JA. Epidemiology of Bioterrorism. Emerg Infect Dis 1999; 4: 528-30.
52. McDade JE, Franz D. Bioterrorism as a public health threat. Emerg Infect Dis 1998; 4: 493-4.
53. Khan AS, Lewitt AM, Sage MJ et al. Biological and Chemical terrorism: Strategic plan for preparedness and response recommendations of the CDC Strategic planning Group. MMWR 2000; 49: 1-14.
54. Keim M, Kaufmann AF. Principles for emergency response to bioterrorism. Annals Emerg Med 1999; 34 (2): 177-82.
55. Russell PK. Vaccines in Civilian Defense Against Bioterrorism. Emerg Infect Dis 1999; 4: 530-4.
56. Eitzen EM. Education is the key to defence against bioterrorism. Annals Emerg Med 1999; 34 (2): 221-3.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 21 - 46
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK BAKTERİLER: "Kategori A ajanlar"

Selçuk KILIÇ[1]

ÖZET

Ölümcül, kolayca elde edilebilen ve düşük maliyet ile büyük miktarlarda üretilebilen, aerosol formda stabil olan, kolayca geniş alanlara yayılabilen ve insandan insana bulaşan bakteriyel patojenler biyolojik savaş veya biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilirler. Biyolojik silah ajanları yayılım özellikleri ve oluşturdukları hastalık tablosunun şiddeti ve ölüme bağlı olarak CDC tarafından üç kategoriye ayrılmıştır. Şarbon, veba ve tularemi etkeni olan bakteriler aerosol yolla şiddetli akciğer enfeksiyonuna neden olarak çoğunlukla ölümcül seyreden hastalık tablosu oluşturdukları için en yüksek risk grubu olarak tanımlanan Kategori A'da yer almaktadırlar. Bu derlemede Kategori A'da yer alan bu bakteriyel ajanların mikrobiyolojik özellikleri, biyolojik silah potansiyeleri, oluşturdukları klinik belirtiler, tanı, korunma ve tedavileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik silah, şarbon, veba, tularemi

BACTERIA AS AGENTS OF BIOLOGICAL WEAPONS: "Category A agents"

SUMMARY

Bacterial pathogens that are lethal, relatively easily obtained and inexpensive to produce in large quantities, stable in aerosol with the ability to be dispersed over wide areas, communicable from person to person can be used as weapons of biological warfare or bioterrorism. Biological warfare agents can be separated into three categories by Center of Diseases Control and prevention, depending on how easily they can be spread and the severity of illness or death they cause. Bacterial pathogens that are considered the highest risk in category A agents in regard to their microbiology, potential for weaponization, and the clinical features, diagnosis, prevention, and treatment of the diseases that they cause has been reviewed.

Key Words: Biowarfare agent, anthrax, plaque, tularemia

GİRİŞ

Bulaşıcılığı yüksek, kolay üretilebilen, aşı ve tedavisi kullanıcı tarafından kolaylıkla kendi yandaşlarına uygulanabilecek hemen hemen tüm mikroorganizmalar biyolojik saldırı amaçlı kullanılabilirler (1). Biyolojik silah olarak kullanılmış veya kullanılma potansiyeline sahip olan önemli mikroorganizmalar ve toksinler, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından kullanım kolaylığı, yayılımı, oluşturacağı hastalık ve ölüm sayısına dayanak üç bölümde kategorize edilmiştir (Tablo 1) (2).

Aerosol yolla hastalık oluşturma potansiyeli taşıyan, çevresel koşullara oldukça dayanıklı olan, çoğu toplumların duyarlı olduğu, yüksek morbidite/mortalite oranına sahip, insandan insana bulaşabilen, gelişmiş ülkelerde nadir görüldüğü için tanı ve tedavi güçlüğü olan, üzerinde biyolojik silah çalışmaları yapılan mikroorganizma veya toksinler en yüksek

[1]Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hast.Arş.Müd., Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Selçuk KILIÇ, R.S.Hıfzıssıhha Merk. Bşk., Salgın Hast.Arş. Müd., Bakteriyel Zoonozlar Arş. Lab., Cemal Gürsel C.No:18, 06100 Sıhhiye-Ankara
Tel: +90 312 458 21 69 Fax: +90 312 458 24 08 e-posta: selcuk.kilic@rshm.gov.tr; mdskilic2003@yahoo.com

risk/öncelik grubunu (Kategori A) oluştururlar (1,2). A grubundaki bakteriyel biyolojik silah ajanlarından aerosol yolla bulaşan ve önemli mortalite/morbidite özellikleri nedeniyle *Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis* ele alınacaktır.

ŞARBON

Şarbon, *Bacillus anthracis* tarafından oluşturulan, esas olarak ot yiyen (koyun, keçi, sığır gibi) hayvanların hastalığı olup, insanlara genel olarak direkt temas, nadiren enfekte etlerin yenmesi veya sporların solunması ile bulaşabilen zoonotik bir enfeksiyondur (3, 4). Bilinen en eski hastalıklardan biri olan şarbon, çoğu gelişmiş ülkelerde eradike edilmiştir (4). Hayvan yetiştirilen ve hayvan postlarının işlenildiği kırsal alanlarda varlığını sürdürmesi ve son yıllarda yaşanan biyoterörizm olaylarında kullanılması nedeniyle hala önemini korumaktadır (4, 5).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

B.anthracis, 1-1.5x3-5 µm boyutlarında, Gram pozitif, hareketsiz, sporlu, aerop bir bakteridir. Bakteri, aerobik ortamda rutin besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedir (6). *B.anthracis*, koyun kanlı agarda 2-5 mm çapında, hemoliz oluşturmayan, düz veya hafif konveks, beyaz-gri renkli, yüzeyi granüle, düzensiz kenarlı, R-tipinde koloniler oluşturmaktadır ve bu koloni görünümü "medusa başı" olarak adlandırılmaktadır (5, 6). Yoğun üremeye bağlı olarak hafif bir hemoliz görünümü oluşabilirse de, bu gerçek bir ß-hemoliz değildir. Bu kolonilerden yapılan Gram preparatlarda; büyük, kalın ve düzgün kenarlı sonlanan, bambu kamışı gibi art arda dizili Gram pozitif basiller şeklinde görülmektedir (3, 5, 6, 7).

Bakteri; besiyerlerinde santral veya subterminal yerleşimli oval veya yuvarlak, bakteri hücresinde şişlik oluşturmayan sporlar oluşturur (7,8). Spor formu, atmosferik düzeyde CO_2'e maruz kalmadıkça oluşamamaktadır. Bu nedenle, vücuttaki CO_2 düzeyleri sporulasyonu inhibe

Tablo 1. CDC biyolojik silah ajanlar sınıflandırmasındaki bakteriyel etkenler (2)

Kategori	Ajanlar	Özellikleri
A	• *Bacillus anthracis* • *Yersinia pestis* • *Francisella tularensis*	"Ulusal güvenlik açısından yüksek risk oluşturan biyolojik ajanlar" • Ortamda kolayca yayılabilmesi ve insandan insana bulaşma özelliği ile ikincil-üçünçül vakaların gelişmesi • Yüksek mortalite ve halk sağlığını tehdit potansiyeli • Halk arasında panik ve sosyal karışıklıklara neden olması • Halk sağlığı açısından özel hazırlıklar gerektirmesi
B	• *Coxiella burnetti* • *Brucella sp.* • *Burkholderia mallei* • *Salmonella sp.* • *Shigella dysenteriae* • *E.coli* O157:H7 • *Vibrio cholerae* • *Rickettsia prowazekii* • *Chlamydia psittaci* • *Listeria monocytogenes* • *Campylobacter jejuni* • *Yersinia enterocolitica*	"İkincil öneme sahip ajanlar" • Orta dereceli yayılım. • Orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite • Spesifik CDC tanı kriterleri ile surveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç
C	• Çoğul ilaç dirençli tüberküloz	• Kolay elde edilebilir olması • Üretim ve yayılımının kolay olması • Yüksek morbidite ve mortalite potansiyeli • Yüksek halk sağlığını tehdit potansiyeli

etmektedir. Vejetatif hücreler, periferik yayma ve kanın Gram preparatlarında kapsüllü, 2-4 hücreli, kısa zincir formasyonunda görülürler. Kanlı besiyerlerinden yapılan preparatlarda uzun zincirler oluşturan kapsülsüz bakteri yumakları halinde gözlenirler (5, 7, 8). Kapsül oluşumunu indüklemek için $NaHCO_3$ (%0.7 oranında) eklenmiş nütriyent agar veya diğer temel besiyerlerinde %5 CO_2'li ortamda inkübe edilmelidir (5,8).

Bakteri, hayvan veya insan vücudunda vejetatif hale geçer, yani sporları kaybolur. *B.anthracis*'in, patogenezinde kapsül ve protein yapısındaki toksinleri önemli rol oynamaktadır. Kapsül ve toksinini kaybeden bakteri virülansını da kaybeder (3, 4, 9).

B- Dayanıklılık

Bakterinin vejetatif formu, 60-70°C'da 30 dakikada ölürken, sporlar normal doğa koşullarında toprakta çok uzun yıllar (50-60 sene) canlılığını koruyabilmektedirler (3,10). Bakterinin spor formları, vejetatif formun aksine, sıcak, soğuk, ultraviyole, kuruluk, yüksek ve düşük pH, kimyasal dezenfektanlar ve diğer bakterilerin metabolik ürünlerine son derece dayanıklıdırlar (3, 5). *B.anthracis* sporları, basınçlı buharda 120°C de 15 dakikada, kuru ısıda 140°C'de 30 dakikada ve 180°C'de 2 dakikada inaktive olurlar. Pratikte kullanılan dezenfektanlara dirençli olan şarbon sporları %0.1 sublime içinde 70 saat, %3 formolde 3 gün canlı kalabilir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda formaldehid (%10'luk formol, 15 dakika), gluteraldehid (%2-4), hidrojen peroksid ve perasetik asit basillere oldukça etkilidir. 1/10 oranında sulandırılmış evde kullanılan çamaşır suyu sporların çevreden temizlenmesi için etkili bir ajandır (3, 5, 6, 11).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Hastalık insanlara enfekte hayvanlardan direkt veya indirekt yolla; genellikle deriden, nadiren sindirim sistemi ve solunum sistemi yoluyla bulaşır. Bulaş kaynaklarına göre şarbon hastalığı üç ana başlık altında sınıflandırılabilir (6, 7, 11).

1. Endüstriyel şarbon
2. Tarımsal şarbon
3. Laboratuvar kaynaklı şarbon:

Endüstriyel kökenli şarbon, *B.anthracis* sporları ile kontamine keçi kılı, yün deri, post ve kemik gibi hayvansal ürünlerin, sanayide işlenmesi esnasında oluşur. Sporların deriye bulaşması ile deri şarbonu, sporların solunması ile de akciğer şarbonu gelişir. Gelişmiş ülkelerden bildirilen şarbon olguları, genellikle hastalığın bulunduğu ülkelerden ithal edilen hayvansal ürünlerden kaynaklanmaktadır. Hayvansal ürünlere uygulanan dekontaminasyon işlemleri ile hastalık riski oldukça azalmıştır (4, 5, 7).

Tarımsal kökenli şarbon, ölen hastalıklı hayvanların kesilmesi, derisinin yüzülmesi, etinin kıyılması sonucu, direkt temasla deri şarbonu veya etlerinin yenilmesi ile sindirim sistemi şarbonu şeklinde gelişmektedir. Ülkemizde görülen şarbon olguları genellikle tarımsal kökenlidir. Hayvancılıkla uğraşanlar, kasap ve veteriner hekimler şarbon yönünden risk grubunda yer almaktadırlar (6, 9, 11, 12) .

Laboratuvar kaynaklı şarbon enfeksiyonu nadirdir. Biyogüvenlik düzeyi uygun olmayan laboratuvarlarda çalışılması veya biyogüvenlik kurallarına uyulmaması sonucunda aerosolizasyon ile enfeksiyon gelişebilir (5, 6, 9). Şarbonda insandan insana bulaşma çok nadirse de enfekte yara ve akıntı ile direk temas sonucu bulaşma riski bulunabileceği bildirilmiştir (7,11,13).

Enfeksiyon sineklerle de mekanik olarak bulaşabilir. Zimbabwe'de 1979-1980 yıllarında çıkan büyük epidemide ahır ve at sineklerinin de büyük rol oynadığı belirtilmektedir (6,7,11).

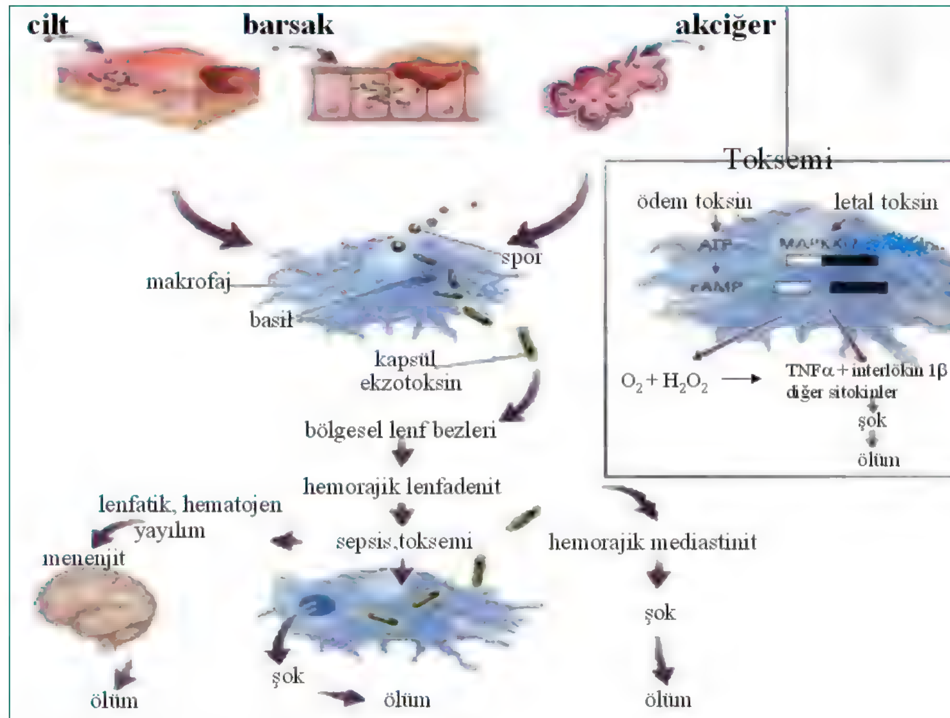
Şarbon dünyada görülme sıklığı giderek azalan enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Dünyada her yıl 20.000-100.000 arasında insan olgusunun görüldüğü tahmin edilmektedir (4). En sık olarak Orta Doğu, Hindistan Yarımadası, Asya, Afrika ve Latin Amerika'da görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde son 20 yıl içindeki insan şarbonu olguları oldukça azalmıştır (6, 7, 11). Şarbon ülkemizde de görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığı dünya ile paralel olarak gittikçe azalmaktadır. 1990'lı yıllarda her yıl bildirilen vaka sayısı 300'ün altına düşmüştür. 2000'lerde yılda 100-150 insan şarbon olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir.

D- Patogenez

Şarbon insanlara, çoğunlukla enfekte hayvanların kemik veya tüyleriyle temas sonrasında deriden, nadiren enfekte hayvan etlerinin pişirilmeden yenilmesiyle gastrointestinal sistemden (GİS) veya sporların solunum ile akciğerlere ulaşması ile bulaşır. Sporlar, organizmaya girdikten sonra vejetatif hale geçer (3, 4, 10). Basilin kapsülü bakterinin fagosite edilmesini önler ve vejetatif hale geçen basiller girdiği dokuda çoğalarak ekzotoksin üretmeye başlarlar. Basilin patojenliği büyük ölçüde protein yapısındaki ekzotoksinine bağlıdır (Şekil 1) (5, 7).

B.anthracis'in polisakkarit yapıda somatik antijen, polipeptid yapıda kapsül ve kompleks protein yapıda toksin olmak üzere üç antijenik yapısı vardır. *B.anthracis*'in ana virülans faktörleri, pXO1 ve pXO2 plazmidlerince kodlanan kapsüler polipeptid ve toksindir (6, 7, 9, 11). pOX2 plazmidi (95.3 kbp ve 60 KDa molekül ağırlığı) poli-D-glutamik asit yapıdaki kapsül sentezinden sorumlu üç geni (cap A,cap B ve cap C) kodlamaktadır (5,14). Polipeptid kapsül, fagositoz ve opsonizasyona karşı koruyucu özellik göstermektedir. Patogenezde enfeksiyonun başlangıç safhasında kapsül önemli iken, ilerleyen safhalarda toksinler daha önemli rol oynamaktadır. pXO2 plazmidi sadece virülan suşlarda bulunur. Eğer bakteri pXO2 plazmidi içermiyorsa avirülandır ve bu suşlar (attenüe) aşı üretiminde kullanılmıştır. Kapsül, zayıf antijenik olduğu için immünojen değildir, oluşan anti-kapsüler antikorlar organizmayı enfeksiyondan korumazlar (3, 7, 14) .

Kompleks yapıdaki ekzotoksinler, pOX1 plazmidi (184 kbp, 110 KDa) tarafından kodlanmaktadır. *B.anthracis* toksini, protektif antijen (PA), ödem faktörü (EF) ve letal faktör (LF) olarak isimlendirilen üç protein içermektedir (6, 14). Üç ekzotoksininden (PA, LF, ÖF) hiçbirinin tek



Şekil 1. B.anthracis'in fizyopatolojisi (7)

başına toksik etkisi yoktur. Temel komponent PA'dır. Birbirleri ile sinerjik etki göstererek patojenezde rol oynarlar. Sonuçta toksinler, belirgin bir ödem cevabı ve doku nekrozu oluştururlar. *B.anthracis*'in patogenezinde rol oynayan ekzotoksinlerin özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3, 5, 7, 9 14).

Tablo 2. *B.anthracis*'in ekzotoksinlerinin özellikleri (6, 7, 9, 14)

Protektif antijen (PA)

- Konak hücreye bağlanarak, Letal Faktör ve Ödem Faktör'ün hücre içine girişine yardımcı
- Kuvvetli immünojen
- Doğal enfeksiyon ve aşılama ile PA'ya karşı antikor gelişimi

Letal faktör (LF)

- Fosfokinaz enzimini parçalayan Çinko bağımlı metalloproteaz olup, doku ölümüne neden olma.
- Virulansda rol oynayan ana toksin
- Mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) yolunun inhibisyonu
- Oksijen radikalleri ve makrofaj stimülasyonu (TNF alfa ve IL-1-6 salınımı)
- Zayıf immünojen
- Temel ölüm nedeni

Ödem faktör (ÖF)

- Ca^{+2} ve kalmodulin bağımlı, adenilat siklaz fonksiyonu
- cAMP ↑ → membran permeabilitesinde bozulma ve ödem gelişimi
- Makrofaj ve nötrofillerdeki ATP rezervini azaltarak, fagositozu önleme
- Zayıf immünojen

E. Biyolojik Silah Olarak Önemi

B.anthracis;

• Üretiminin kolay ve maliyetinin ucuz olması,

• Sporlarının diğer potansiyel biyolojik silah ajanları ile karşılaştırıldığında çevre koşullarına oldukça dayanıklı olması ve kolayca taşınabilmesi,

• Sporlarının solunum yoluyla alınmasıyla ölüm oranı oldukça yüksek olan akciğer şarbonuna neden olması,

• Sporlarının su ve gıdalarla alınmasıyla ölümcül sindirim sistemi şarbonunun gelişmesi,

• Sporlarının toprakta uzun süre (40 yıl ve daha uzun) kalması,

• İnsan ve ot yiyen hayvanlar için hastalık riski oluşturması nedeniyle kullanılması en olası biyolojik ajandır (1-3, 5, 7, 9-13).

Biyolojik silah olarak aerosol formda ortama verilebileceği gibi, gıda veya küçük su kaynaklarına yönelik sabotaj amacı ile de kullanılabilir. Biyoterörizm ile ilişkili *B.anthracis* enfeksiyonlarının çoğunlukla akciğer şarbonu şeklinde karşımıza çıkması beklenmektedir (5, 10, 13, 15). Bu özellikleri ile şarbon CDC ve ABD Askeri Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Enstitüsü (USAMRIID) tarafından en yüksek risk grubunun birinci sırasında yer almaktadır (2, 3, 5).

Tarihsel olarak, I. Dünya Savaşından itibaren çeşitli devletlerin "Biyolojik Savunma Programı'nın" en önde gelen biyolojik savaş ajanı olmuştur. Almanya, ABD, İngiltere, Kanada, Japonya, eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği (SSCB), Güney Afrika Cumhuriyeti ve Irak tarafından biyolojik silah olarak geliştirilmiştir (16). Bu süreç içinde en önemli olay 1979 yılında SSCB'deki Sverdlovsk Kentinde meydana gelmiştir. 19 nolu askeri üsteki mikrobiyoloji laboratuvarında meydana gelen bir kaza sonucu havaya karışan şarbon sporları nedeniyle 79 kişi hastalanmış ve 64'ü ölmüştür. 17 kişide ise deri şarbonu gelişmiştir. Gerçek hasta ve ölüm sayısının resmi olarak açıklanan bu sayıdan çok daha yüksek olduğu da iddia edilmektedir (1, 5, 16). Bir diğer önemli gelişme ise; ABD'de 11 Eylül 2001 tarihindeki terörist saldırılardan sonra bir medya kuruluşu, Senato üyeleri, Dışişleri Bakanlığı, Anayasa Mahkemesi ve diğer kamu kuruluşlarına içinde şarbon tozu bulunan mektupların gönderilmesidir. Bu olaylar sonucunda ABD'de 11'i akciğer ve 11'i deri şarbonu olmak üzere toplam 22 olgu görülmüş ve akciğer şarbonu görülen 11 olgunun beşi yaşamını yitirmiştir (2, 17, 18).

F- Klinik Tablo

Şarbon sporlarının vücuda giriş yerine göre, deri, akciğer ve sindirim sistemi şarbonu olarak üç klinik formda hastalık tablosu görülür. Bu yerleşim bölgelerinin herhangi birinden lenfo-hematojen yolla yayılım sonucu dördüncü bir klinik form olan şarbon sepsisi ve menenjit gibi ölümcül tablolar da gelişebilir (4, 7, 9,11).

a) Deri şarbonu : Şarbon olgularının %95'ini deri şarbonu oluşturmaktadır. Deri üzerinde herhangi bir sıyrık veya kesiden giren sporlar vejetatif forma geçerler. Şarbon sporlarının deriye girmesi ile hastalık belirtilerinin ortaya çıkması arasında geçen süre 1-7 gün arasında değişir (3, 6). Etkenin giriş yerinde hafif bir yanma ve kaşıntı hissiyle birlikte hızla ufak bir makül ve papül oluşur. Papül 24-48 saat içinde 1-3 cm büyüklüğünde etrafı kabarık ve eritemli bir hemorajik vezikül haline gelir. Vezikül zamanla patlayarak seroanjinöz sıvı drene olur ve genellikle belirgin ödemli, siyah tabanlı bir eskar teşekkül eder (1, 3, 4, 7). Vezikül çoğunlukla tektir, ancak bazen primer vezikül çevresinde bir veya birden fazla veziküller de görülebilir. Bu sekonder veziküller zamanla primer lezyonla birleşirler. Lezyon genellikle el sırtı gibi derialtı bağ dokusu az olan kısımlarda organizmanın savunma mekanizmaları ile sınırlandırılır ve yayılım görülmez. Bazı olgularda bölgesel nekroz fazla olabilir ve bu durum "püstüla maligna" olarak tanımlanmaktadır (Tablo 3) (5, 9, 11, 20, 21).

Tablo 3. Deri şarbonunun klinik belirti ve semptomları (1, 3, 4, 6, 7)

- Olguların %90'ında vücudun açık yerlerinde, en sık el, kol, boyun ve yüzde lezyonlar
- Papülden hızla veziküler forma dönüşen ödemle çevrili yüzeyden kabarık olmayan siyah renkli "Eskar" gelişimi
- Lezyon boyutuyla orantısız ödem gelişimi
- Lezyonların (İlk başlangıçta) genellikle ağrısız olması ve ateş, halsizlik gibi yapısal semptomlarla birlikte seyretmesi
- Çoğunlukla bölgesel LAP
- Lezyondan alınan örneğin Gram preparatında PNL azlığı

Deri şarbonunda bölgesel lenfadenopati (LAP) ile hafif ateş ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlar da görülebilir (3, 5, 24). Lezyon üzerinde teşekkül eden krut 1-2 haftada düşer ve yerinde bir nedbe dokusu bırakır. Deri şarbonu genellikle ellerde gelişirse de vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Etken, vücuda baş boyun bölgesi gibi gevşek bağ dokulu bir bölgeden girerse, enfeksiyon lokalize kalamaz ve kolayca yayılılır. Bu bölgelerde asfiksiye neden olabilecek şiddetli ödem (malign ödem) görülür. Klinik tablo daha ağır seyirlidir ve ölümle sonlanabilir (6, 7, 9, 11). Bazen basiller lokal makrofajlarca fagosite edilip bölgesel lenf nodlarına ve oradan da dolaşıma geçerek menenjit, pnömoni ve şarbon sepsisi gibi tümüyle fatal seyirli klinik tablolara yol açarlar (4, 5, 7). Püstüla maligna vakalarında lezyona cerrahi müdahale uygulanması etkenin dolaşım sistemine girmesine ve ölümle sonuçlanabilen ağır sepsis sendromu gelişmesine neden olabilir (3, 6, 21).

b) Akciğer şarbonu : *B.anthracis* spor oluşturma özelliği sonucu dezenfektanlara, ısı ve nem değişikliklerine direnebilir ve dış ortamda uzun yıllar canlı kalabilir. Biyolojik silah olarak şarbon basili, hedef kitlelere karşı dayanıklı olan spor şeklinin aerosol formda ortama verilmesi ve etkenin solunum yoluyla alınmasıyla kullanılmaktadır (1, 3, 5, 12, 15).

Akciğer şarbonu tipik olarak bifazik seyirli bir enfeksiyondur ve inhale edilen spor sayısına (8.000-50.000 spor) bağlı olarak 1-6 günlük bir kuluçka döneminden sonra hafif ateş, kırgınlık, nefes darlığı ve göğüs sıkışması gibi grip benzeri yakınmalar ile I. Evre başlar (9, 22). Akciğerde makrofajlar tarafından fagosite edilerek mediastinal ve hiler lenf bezlerine taşınan bakteriler burada 60 güne kadar uzayabilen ortalama 6 günde germinasyona başlarlar (5, 13, 21, 25). Bakterinin vejetatif forma geçtiği ve aşırı miktarda toksinlerin üretildiği I. Evreyi takiben, remitant ya da intermitant karakterde 39-40°C'ye çıkan ateş, dispne, öksürük, hemoptizi, taşikardi, solunum yetersizliği ve siyanoz gelişimiyle II. Evre başlar ve 24-36 saat içinde ölümle sonuçlanır (17-23).

Akciğer şarbonunun klinik, patolojik ve radyolojik özellikleri Tablo 4'de verilmiştir. I. Evrede bakteri henüz lenf düğümlerinde iken olgulara uygulanacak yoğun tedavi kurtarıcıdır. Bakteri ilk önce mediastinal lenf bezlerine geldiği için ana tutulum bölgesi mediastinumdur. Ödem ve letal faktör, inhalasyon şarbonu için tipik olan masif hemorajik mediastinite neden olur. Akciğer şarbonunun mortalitesi çok yüksektir. Bir gramın milyonda biri kadar şarbon basilinin

solunum yoluyla alınması o kişinin ölümüne yol açabilir (3, 5,17-23).

Tablo 4. Akciğer şarbonunun klinik, patolojik ve radyolojik belirtileri (17-25)

BELİRTİLER
• **İlk evre: Sinsi başlangıç (1-4 gün)** Halsizlik-yorgunluk, miyalji, kuru öksürük, göğüste sıkışma hissi ve ateş
• **İkinci evre: Hızlı ilerleme (24 saat)** Akut dispne, siyanoz, stridor, terleme, ateş, medi astinal hemoraji, meningismus, septik şok ve koma
• **Fizik muayene** Oskültasyonda krepitan raller ve plevral epanşmana ait bulgular
• **Patoloji** Hemorajik mediastinit, diffüz hemorajik lenfadenit, mediastinumda ödem, leptomeningeal ödem ve hemoraji, pulmoner ödem, plevral effüzyon ve hemorajik menenjit
• **Radyoloji** Mediastinal genişleme, plevral effüzyon ve pnömoni*

* Nadiren

c) Gastrointestinal şarbon : Enfekte hayvan etinin yeterince pişirilmeden yenmesi ile sindirim sistemine giren şarbon sporları terminal ileum ve çekum bölgesine yerleşir (1, 4, 21). Hastalık belirtileri genellikle 2-5 gün sonra ortaya çıkar (3,6). Mukozada gangrenöz karakterde lezyonlar oluşur, bölgesel (mezenterik) lenf bezlerinde tutulum ve hemorajik lenfadenit gelişir. Tüm bağırsak ödemlidir ve peritonit görülebilir. Hastada akut batın sendromu, ateş, bulantı, kusma, şiddetli karın ağrısı, distansiyon, kanlı ishal, batında hemorajik asit ve sepsise ait bulgular oluşabilir. Genellikle klinik ağır seyreder, hastalığın başlangıcından sonra, 2-4 gün içinde hemorajik asit, sepsis, septik şok ve ölümle sonuçlanır (1, 3, 4-7, 9, 11). Daha seyrek olarak lezyonlar orafarinkste de görülebilir ve hastada yutma güçlüğü, boğaz ağrısı oluşur, servikal LAP gelişebilir. Şarbon yaraları, sindirim kanalının her yerinde görülebilir (4, 6, 7, 21).

Akciğer veya intestinal şarbon olguları sıklıkla şarbon sepsisi ile birlikteyken deri şarbonunda sepsis nadirdir. Sepsis esnasında basillerin meninkslere yerleşmesi ağır hemorajik menenjit tablosuna yol açar (7, 11, 15, 19, 20).

G- Tanı

Deri şarbonunda tanı klinik olarak kolayca konulurken, diğer formların tanısını koymak oldukça zordur (1, 19, 21). Hastanın mesleği, enfekte bir hayvan veya hayvan ürünüyle teması gibi anamnez bilgileri tanıya yardımcıdır. Şarbonun biyolojik saldırı sonucu geliştiğini düşündüren bazı ipuçları bulunmaktadır (Tablo 5) (3, 4-6, 21, 24).

Tablo 5. Şarbon sporlarının salınımı durumunda vaka tanımları (21)

- >1 akciğer şarbonu olarak doğrulanmış vaka,
- Hayvan veya hayvan tüyleri ile rutin olarak temas öyküsü olmayan "deri şarbonu" olarak doğrulanmış >1 vakanın varlığı,
- Zaman ve özellikle rüzgar yönünü takip eden belli bir coğrafik bölge ile ilişkili olan bir alanda >2 şüpheli şarbon vakasının varlığı.

Kesin tanı, lezyonda etkenin görülmesi ve üretilmesi ile konur. Deri şarbonunda sağlam deri ile lezyon sınırındaki demarkasyon hattından hazırlanan materyalin Gram boyaması ile tek veya 2-3'ü uç uca gelmiş, keskin köşeli Gram pozitif çomaklar görülür (8, 26). Akciğer şarbonunda balgam ve plevral effüzyondan, bağırsak şarbonunda ise dışkıdan ve periton sıvısından direkt preparat yapılabilir. Deri şarbonunda şüpheli olgulardan deri ve akciğer şarbonundan şüphelenilenlerde plevral effüzyon, plevral biyopsi ve mediastinal lenf nodlarından immünohistokimyasal inceleme (IHK) yöntemi için biyopsi örneği alınabilir (24, 26- 29).

Şarbon tanısında en yararlı mikrobiyolojik yöntem kan kültürüdür. Kan dışında; plevral sıvı, plevral veya bronşiyal biyopsi veya deri örneğinden kültür yapılabilir (5, 7, 8). Akciğer şarbonu olgularında Gram preparat ve balgam kültürü, belirgin bir pnömoni yoksa tanıya yardımcı değildir (8, 21). Menenjit olgularında, BOS'tan direkt boyama ve kültür yapılabilir (26, 27).

Şarbon tanısında serolojik yöntemlerden de yararlanılabilir, ancak 2-4 hafta arayla alınan akut ve konvelesan serum örneklerinde PA'ya karşı gelişen antikorların saptanması şüpheli olgu veya temaslılarda tanının retrospektif olarak doğrulanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik amaçla kullanılmalıdır (5, 6, 8, 26). İmmünokromatografik yöntem hasta serumlarında *B.anthracis* PA'sını saptamada oldukça güvenilir ve duyarlı bir yöntemdir (5, 6). İmmünomagnetik elektrokemilüminesan tekniğiyle 0.1–1.0 pg/ml gibi oldukça düşük konsantrasyonlardaki antijenler saptanabilmektedir (30).

Hastalık veya sporlar ile temas sonrası alınan nazal örneklerin tanısal değerleri tam olarak bilinmemektedir. Negatif sonuçlar hastaların etkenle temas etmediklerini kesin olarak göstermez (26, 31).

B.anthracis'in hızlı doğrulaması direkt floresan antikor (DFA) ve gamma fajı liziz yöntemi ile yapılabilir (8, 26-29). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi doğrulayıcı tanısal testlerle erken dönemde tanı konulabilir. Klinik ve çevresel örneklerde PCR yöntemi ile plazmid kaynaklı kapsül ve toksin virülans genlerini saptamak amacıyla çok farklı ticari sistemler geliştirilmiştir (31-34). Ayrıca, çevresel örneklerde hızlı tanı için immünokromatografik assay yöntemi kullanılarak sporların varlığı 5-15 dakika içinde saptanabilir. Bu yöntem ile en az 10^4 spor tespit edebilmektedir (3,5).

Akciğer şarbonunda, otopside torasik hemorajik nekrotizan lenfadenit ve mediastinit, plevral efüzyon ve %50 olguda hemorajik menenjit saptanır. Genellikle, pnömoni bulguları görülmez (17-23).

H- Tedavi

Şarbon tedavisinde seçilecek ilk ilaç penisilin ve türevleridir. Genetik manipülasyon yapılmamışsa antibiyotik dirençliliği olan bir bakteri değildir (6, 35). Penisilin allerjisi olanlarda, eritromisin, tetrasiklinler, kloramfenikol ve birinci kuşak sefalosporinler alternatif olarak seçilebilecek antibiyotiklerdir (1, 3, 6, 7). İn vitro siprofloksasinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın bakteri geniş spektrumlu (3. kuşak) sefalosporinlere ve trimethoprim-sulfametoksazole dirençlidir (24,35).

Biyoterör amaçlı kullanılan şarbon basillerinin genetik değişiklikle ilk seçenek olan penisiline dirençli hale geçirilmiş olabileceği varsayımıyla, 11 Eylül sonrasındaki şarbon olgularında siprofloksasin proflaksisi ve tedavisi tercih edilmiştir (3, 10, 21). Ancak, ABD'de biyoterörizm amaçlı kullanılan *B.anthracis* izolatlarının penisilin, doksisiklin ve siprofloksasine duyarlı oldukları saptanmıştır (35). Siprofloksasin veba ve tularemi gibi biyolojik terör amacıyla kullanılabilecek diğer bakteriyel ajanlara karşı da etkili olduğu için proflakside önerilen ilk seçenektir (3, 10, 11).

Deri şarbonu, şarbonun en ılımlı ve tedaviyle en kolay iyileşebilen şeklidir (1, 4, 6). Tedavi edilmeyen olgularda %10-20 oranında ölümle sonlanırken, uygun tedavi ile bu oran %1'in altına inmektedir. Deri şarbonunda 5-7 gün süre ile 1.600.000 Ü/gün prokain penisilin verilebilir. Malign ödem veya şarbon sepsisi olasılığı düşünülen olgularda gerekirse bu doz arttırılır, 20-24 milyon ünite kristalize penisillin intravenöz yolla uygulanır (3, 5, 21, 35).

Deri şarbonunda malign püstül olgularında yaraya dokunmamak ana prensiptir. Lokal, antibiyotik içeren merhemlerin hiçbir etkisi yoktur. Sekonder enfeksiyonları engellemek için yaraya %0.1 rivanol gibi irritasyon yapmayan solüsyonlarla lokal pansuman yapılması ve gazlı bezle kapatılması yeterlidir. Bu işlemler yapılırken çevre ve sağlık personeli enfekte edilmemelidir (3, 5, 10, 21).

Pulmoner ve GİS şarbonu olgularında yüksek doz penisilin veya semisentetik penisilinler verilmeli, ayrıca şok ile mücadele edilmelidir. GİS şarbonu olgularında ölüm %25-75 arasında iken, akciğer şarbonunda bu oran daha yüksektir (%55-%90) (1, 3, 5, 7, 11, 20, 25).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi : Temas öncesi şarbondan korunmak için aşı ve kemopraflaksi olmak üzere iki tür uygulama söz konusudur (3, 5, 21)

İnsanlarda kullanım için ABD Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından lisanslı BioPort firması

(Lansing, Michigan) tarafından üretilen asellüler şarbon aşısı mevcuttur. Aşının insanları deri şarbonundan koruduğu sınırlı da olsa gösterilebilmiştir, ancak akciğer şarbonundan koruma düzeyi bilinmemektedir. *Rhesus* maymunları ile yapılan çalışmalarda iki doz aşılamadan sonra bile çok iyi bir koruma sağladığı gözlenmiştir (1, 3, 5, 7, 9, 36, 37).

Aşının;

1. Laboratuvarda doğrudan mikroorganizma ile çalışanlara,
2. İthal hayvan derisi veya tüyleri ile çalışanlara,
3. Hastalığın sık görüldüğü coğrafyada potansiyel enfekte hayvan/hayvan ürünleri ile uğraşanlara,
4. Bakteriye maruz kalma riski yüksek veya biyolojik silah olarak kullanımı olası bölgelerde görevlendirilecek askeri personele uygulanması önerilmektedir.

Şarbon aşısı, ABD Ordusunda, 2 milyon civarındaki askeri personel ve ailesine görev aşısı (deployment vaccine) olarak uygulanmıştır (3, 10). Aşılama iki hafta ara ile üç doz subkutanöz yapılmasını takiben 6., 12. ve 18. aylarda ek enjeksiyonlar olmak üzere toplam altı dozdan oluşmaktadır. Daha sonra yıllık rapel dozlar önerilmektedir. Aşılananlarda enjeksiyon bölgesinde hafif hassasiyet ve kızarıklık gözlenebilir. Ciddi lokal reaksiyonlar nadirdir ve genellikle önkolda yaygın şişlik şeklindedir. Sistemik reaksiyonlar aşılananların %0.2'sinden daha azında oluşur (3, 5, 12, 21).

Bir diğer atenüe aşı eski SSCB'de geliştirilmişse de insanlar üzerinde kullanımına dair yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir. Hayvanlara yönelik hazırlanmış şarbon aşısı insanlarda kullanılmamalıdır (4, 5, 10, 37).

Şarbonun biyolojik silah olarak kullanılması söz konusu değilse, insanlarda profilaktik antibiyotik kullanımı sınırlıdır. Sadece hayvanlar için hazırlanan canlı spor aşısının yanlışlıkla enjekte edildiği kişilere ve kontamine et yiyenlere uygulanmaktadır. Bu durumda profilaktik amaçla 5-7 gün penisilin verilmeli ve şahıslar 10 gün gözlem altında tutulmalıdır (3, 5-7, 21).

Şarbonun biyolojik silah olarak kullanılması durumunda temaslılara kemoproflaksi ve aşı uygulanmalıdır. İnhalasyon yolu ile temas kuşkusu olanlara uygulanması önerilen kemoprofilaksi Tablo 6'da verilmiştir.

Daha önce aşılanmış bireylerde aşılama şemasının tamamlanmış olup olmadığı önemlidir. Daha önce aşı uygulanmamış bireye, derhal aşı başlanır ve ilk üç doz uygulanır. Deneysel çalışmalar, antibiyotik ile birlikte üç doz aşı uygulamasının etkili olduğunu ve antibiyotik kullanım süresinin 60 günden 30 güne indirilmesini sağladığını göstermiştir. Eğer aşı için kontrendikasyon varsa, 60 gün süreyle kemoproflaksi uygulanmalıdır (1, 3, 5, 11, 20, 21).

b) İzolasyon ve karantina: Akciğer şarbonu insandan insana bulaşmadığı için hastaların izolasyonu gerekli değildir (4, 6, 13). Enfekte vücut sıvılarıyla (özellikle, deri şarbonunda direkt temasla) ile bulaşma riski bulunduğundan hastayla temastan sonra ellerin yıkanması, klinik örnekler, hasta sekresyonları ve çıkartılarına eldivensiz dokunmama, müdahele esnasında sıçrama riskini ortadan kaldırmak için tek kullanımlık maske ve gözlük kullanımı, tüm vücudu örten önlük giyilmesi gibi standart korunma önlemleri alınmalıdır (1, 3, 5, 21, 26).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Şarbon sporlarının biyolojik silah olarak kulanımında alınacak önlemler aşağıdaki gibi özetlenebilir (1, 3, 5, 10, 21, 25)

• Havadan kitlesel uygulamaya hedef olmuş kişide önlemler: Temaslılarda cilt dekontaminasyonu gereksizdir. Giysileri plastik poşete konulup kapatılmalı ve kendisi en yakın yerde yalnızca su ve sabun kullanarak duş almalıdır. Penisilin/siprofloksasin/doksisiklin ile 60 günlük antibiyotik profilaksisi gereklidir.

• Sporlarla direkt ve yoğun temas durumunda önlemler: Şüpheli posta materyali gibi sporlarla direkt ve yoğun temas durumunda, vücudun temas bölgesi (eller) %0.5 sodyum hipoklorit gibi bir sporisidal/bakterisidal solüsyon ile yumuşak bir fırçayla arındırılmalı ve bol suyla durulanmalıdır. Gözler su/serum fizyolojikle yıkanmalı, profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. Sporlarla kontamine olan materyallerin üzerleri sporisidal

solüsyonla ıslatılmış petlerle kapatılmalı ve oda/bölüme giriş çıkış engellenmelidir.

• Hasta çıkartıları ve sekresyonu ile kontamine olan malzemelere dezenfeksiyon-sterilizasyon işlemi uygulanmalıdır. Dayanıklı yüzeylerde % 5 NaOCl, hassas yüzeyler ile insanlardaki arındırma işleminde 1/10 oranında sulandırılmış NaOCl (%0.5) kullanılabilir. Ancak deri şarbonunda yara altında bol miktarda spor bulunabildiği için kullanılan malzemelerin yakılarak veya yüksek doz antiseptiklerle (örneğin klorin veya gluteraldehit) dekontamine edilmesi gerekir. Kontamine materyaller otoklav da sterilize edilebilir (3, 5, 8, 13). Aerosolizasyon oluşturmayacak şekilde kuaternal NH_4 bileşikleri ile dezenfeksiyon işlemi yapılabilir (26).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmeli ve defin işleminde cesetin üzerine kireç kaymağı dökülmelidir. Otopside kişisel koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar ile steril edilmeli veya yakılmalıdır (3, 5, 10).

Tablo 6. Şüpheli veya doğrulanmış akciğer ve GİS şarbonunda tedavi ve temas sonrası kemoproflaksi önerileri (21)

		Vakalarının tedavisi (60 gün)	**Temas sonrası kemoproflaksi (60 gün)**
Erişkin Hamile	İlk seçenek	**Siprofloksasin:** 400 mg IV bid, takiben 500 mg per os bid	**Siprofloksasin:** 500 mg per os bid
Emzirme kesildikten sonra	Siprofloksasine alternatif	**- Ofloksasin:** 400 mg IV bid takiben 400 mg per os bid **- Levofloksasin:** 500 mg qqd günde tek doz, takiben 500 mg qqd	**- Ofloksasin:** 400 mg per os bid **- Levofloksasin:** 500 mg IV
	İlk seçenek tedaviye alternatif ve bu antibiyotiklere duyarlı olduğu kanıtlanırsa Proflakside ilk seçenek ajanlara alternatif	**- Doksisiklin:** 100 mg IV bid takiben 100 mg bid per os **- Penisilin G:** 2.4-3 milyon U IV, q.q.4h **- Amoksisilin:** 1g IV 3 tid, takiben 500 mg per os tid	**- Doksisiklin:** 100 mg bid per os **- Amoksisilin:** 500 mg per os tid
Çocuk	İlk Seçenek	**Siprofloksasin:** 10-15 mg/kg IV bid takiben 10-15 mg/kg per os bid	**Siprofloksasin:** 10-15 mg/kg per os bid
	İlk seçenek tedaviye alternatif ve bu antibiyotiklere duyarlı olduğu kanıtlanırsa	**- Doksisiklin:** . >8 yaş ve > 45 kg: erişkin dozu . >8 yaş ve < 45 kg or < 8 yaş: 2.2 mg/kg IV bid takiben 2.2 mg/kg per os bid (maks. 200 mg/d) **- Penisilin G:** . > 12 yaş: 2.4-3 milyon U IV, q.q.4h	**- Doksisiklin:** . >8 yaş ve > 45 kg: erişkin dozu . >8 yaş ve < 45 kg or < 8 yaş: 2.2 mg/kg per os bid (maks 200 mg/g) **- Amoksisilin:** 80 mg/kg/g per os tid
	Proflakside ilk seçenek ajanlara alternatif	. < 12 yaş: 30 mg/kg IV, qid **- Amoksisilin** 80 mg/kg/g IV tid, takiben 80 mg/kg/day per os daily tid	

IV : Damardan **per os** : Oral **qqd** : Günde bir **bid** : Günde iki kez
tid : Günde üç kez **qid** : Günde dört kez **q.q.4h** : 4 saatte bir

VEBA

Veba, *Yersinia pestis*'in oluşturduğu fatal seyirli akut bakteriyel bir enfeksiyondur (4). Dünyada bilinen en eski ve en tehlikeli zoonozlardan birisidir. *Y.pestis* doğada 200'den fazla serbest yaşayan kemirgende bulunabilir. Ana rezervuarları sıçan, sincap, bayır sıçanları, yabani tavşanlar ile bu hayvanlardaki bit-pire gibi ektoparazitlerdir (1, 4, 5).

Y.pestis, 1894 yılında Pastör Enstitüsü'nden bakteriyolog Alexandre Yersin tarafından, Hong Kong'daki bir veba epidemisi sırasında keşfedilmiştir (38). *Y.pestis*, tarih boyunca neden olduğu üç büyük pandemi ile önemli kayıplara yol açmıştır. Veba ile ilgili ilk kayıtlar, MS. 542 yılında Mısır'da başlayan ve kısa sürede tüm Avrupa'ya yayılan pandemiye aittir. Altmış yıl süren bu pandemide Kuzey Afrika, Avrupa, Orta ve Güney Asya'da nüfusun %50-60'ının (yaklaşık 100 milyon kişi) hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Vebanın asıl korku yarattığı ve kara ölüm olarak adlandırıldığı ikinci büyük pandemi, 1346'da başlamış ve Avrupa nüfusunun dörtte birini oluşturan 20 ila 30 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. 1894 yılında Çin ve Hindistan'ı etkileyen üçüncü pandemi 12 milyondan fazla insanının ölümüyle sonuçlanmıştır. Bugün için gelişen hijyen koşulları, halk sağlığı uygulamaları ve antimikrobiyal tedavi olanakları vebanın neden olabileceği pandemi riskini ortadan kaldırırken, küçük ölçekli salgınlar dünya genelinde hala görülmeye devam etmektedir (3, 5, 38-41).

Veba, temel olarak bubonik formda Afrika, Asya, Güney Amerika ve ABD'nin Güney-Batı sındaki kırsal bölgelerde görülmektedir (39). Tüm dünyada yılda 1000-6000 (ortalama 1500 olgu/yıl) arasında vaka görüldüğü tahmin edilmektedir (5, 40). 1997 yılında DSÖ'ye 14 ülkeden 274'ü ölümle sonlanan 5419 vaka bildirilmiştir (42).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

Y.pestis, Enterobacteriaceae ailesinde *Yersinia* genusunda yer alan Gram-negatif, hareketsiz, fakültatif anaerop, sporsuz bir bakteridir (8). Mikroorganizma; 1.5x0.7 μm boyutunda, kısa ve oval kokobasil morfolojisindedir. Enfekte dokulardan Wright, Giemsa ve Wayson gibi boyalar ile bakterinin iki ucu koagüle ve ortası açık renkte gözlenir (bipolar, kutupsal boyanma özelliği veya çengelli iğne görünümü). Klinik örneklerden yapılan preparatlarda tek tek veya ikişer ikişer bir arada bulunurlar (8, 38, 39).

Y.pestis'in belirgin bir kapsülü bulunmamakla birlikte bakterinin dış yüzeyinde virülansla ilgili olduğu kabul edilen sümüksü bir tabaka yer almaktadır (39). Laktozu fermente etmeyen, üreaz ve indol negatif olan *Y.pestis* kanlı, MacConkey (MAC) ve deoksikolat agar gibi besiyerlerinde 28°C'de yoğun olarak ürer (26-28). Klinik örnekler için kanlı, çukulata veya beyin kalp infüzyon agar ve floralı ortamlardan alınan örnekler için MAC veya Cefsulidin Irgasan Novobiyosin (CIN) agar kullanılabilir. Kültürler 28-35°C'de %5 CO_2'li ortamda birkaç gün inkübe edilmelidir. Genellikle, 48 saatlik inkübasyondan sonra, gri-beyaz renkli, 1-2 mm çapında küçük, opak, mukoid S tipi koloniler oluşturur (38-41).

B- Dayanıklılık

Y.pestis, spor oluşturmadığı için dış ortam koşullarına çok dayanıklı değildir. Güneş ışığına ve ısıya karşı oldukça duyarlı olduğu için konak dışında uzun süre varlığını devam ettiremez (4,13). Ancak suda, nemli toprakta ve hububat içerisinde haftalarca canlı kalabilir. Donma noktasına yakın sıcaklıklarda aylarca hatta yıllarca canlılığını sürdürebilir. Ayrıca kurumuş balgam, pire dışkısı ve ölü vücudunda da bir süre canlılığını devam ettirebilir. Kimyasal dezenfektanlardan %0.5 fenolde 10-15 dakika ve 55°C'de 15 dakikada ölür (3, 5, 10, 38, 39, 41).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Y.pestis genellikle fare piresi (*Xenopsylla cheopis*) ısırığı ile insanlara bulaşırsa da, enfekte doku ile direkt temas veya akciğer tutulumu olan insan veya hayvanların solunum yollarından kaynaklanan aerosol ile de bulaşabilir. Diğer ektoparazitler de (deve piresi, bit, kene, mite ve kan emen diğer insektler) bakterinin insanlara aktarılmasında rol oynayabilirler (3-5, 39). Bir fare piresi kan emerken enfekte konaktan 300 kadar bakteriyi alır ve 3-9 gün içinde pirede bakteriler

çoğalır. Bir pire 20.000 kadar bakteriyi kan emerken yeni konağa verebilir (39-41).

Enfekte hayvanların derilerinin yüzülmesi sırasında direkt temas ve tavşan gibi enfekte hayvanların etlerinin tüketilmesi ile de hastalık gelişebilir. Akciğer tutulumunda damlacık yolu ile insandan insan bulaşma görülebilir (5, 38-41).

D- Patogenez

Y.pestis CO92 suşunun genomu yakın zamanda çözülmüştür. Bakterinin 4.653.728 bp uzunluğunda olan kromozomunda virülans faktörlerini eksprese eden üç tane plazmid bulunmaktadır. *Y.pestis*'in pCD1(pYV), pPCP1 (pPst) ve pMT1 (pFra) plazmidleri bir araya geldiklerinde, virülans ve patojenitesinden sorumlu proteinleri kodlayan HPI denen bir patojenlik adası oluştururlar (39-41). Bu üç plazmid tarafından kodlanan faktörler, bakterinin konak hücreye bağlanmasını, yapısal proteinlerini konağa aktarmasını ve bakterinin yayılmasını sağlarlar (43).

Y.pestis'in virülansını belirleyen faktörler şunlardır (39-41, 43, 44);

a) F1 antijeni: pMT1 plazmidi kapsüler protein (fraksiyon 1) ve fare toksin genlerini içermektedir. Kapsülün bakterinin monositler tarafından fagositozunu önlediği kabul edilmektedir. Protein yapısında immünojenik bir molekül olan F1 antijenine karşı gelişen antikorlar koruyucudur.

b) Dış membran proteinleri (Yops): Uygun ısı ve Ca^2 iyon varlığında pCD1 plazmidi Yops virulon ve Ysc (veya Yersinia SeCretion) olarak isimlendirilen tip III sekresyon aparatını kodlamaktadır. Bakterinin iç ve dış membranlarında por oluşturan 29 farklı Ysc proteini vardır. Bakteri bir kez ökaryotik hücre ile temas ettiğinde dönüşümcü Yops ökaryotik hücrede por oluşturur. Etkileyici Yops bakteri ve ökaryotik hücre arasında oluşan kanallardan sitoplazmaya geçer. Hücreye giren en az altı farklı etkileyici Yops fagositoz, inflamasyonu inhibe ederken, makrofajlarda apoptozu indükler. Virülans için önemli olan bu proteinleri içermeyen bakteriler retiküloendoteliyal sistemde (RES) hızla temizlenmektedir.

c) VW antijenleri: pYV veya pCD1 plazmidi tarafından kodlanan V antijeni sitoplazmada bulunur ve tip III sekresyon aparatını ile ilişkilidir. W antijeni ise kapsül yapısında yer almaktadır. Düşük Ca^2 içeren ortamda sentezlenen bu antijenler bakterinin fagosite edilmesini engellemektedir. V antijeninin konak immün sisteminde baskılayıcı etkisi olabilir.

d) Dış membran protein "plazminojen aktivatör (Pla)": pPCP1 plazmidi tarafından kodlanan bir proteaz olan Pla koagülasyon ve kompleman aktivasyon yolu ile etkileşerek etkenin konakta yayılmasını sağlar.

e) Hemin depolama yeteneği: Bakteri tarafından Fe depolanması ve bakteri yüzeyini örterek konak savunma mekanizmalarından kurtularak konakta yayılmayı sağlar.

Enfeksiyonun oluşması için bir mutlaka bulunması gereken bu faktörler bakteri tarafından 37°C sıcaklıkta üretilirler. Bu nedenle, bakterinin yaşam çemberinde önemli yer tutan rezervuarlarında sentezlenemezler (39).

Y.pestis kanda bulunan monositlerin içinde yaşayabilir ve antijenlerini üretebilirse de, nötrofillerin içinde yaşayamaz. Doğal ya da edinilmiş bağışıklık veba antijenlerine karşı üretilen opsonizan antikorlar yoluyladır (40).

Y.pestis esas olarak bir kemirgen patojenidir. İnsanlar; etkeni enfekte fare pireleri tarafından ısırılarak alan tesadüfi konakçıdır. Mikroorganizma, pirelerin intestinal sisteminde canlı olarak kalır ve çoğalarak proventrikülerinde tıkanmaya neden olur. Bu tıkanma nedeniyle regürjitasyon gelişir ve pire emdiği kanın bir kısmını çıkartarak bakteriyi yeni konağa aktarır (4, 39, 40). Piredeki çoğalma esnasında kapsüler tabakasını kaybeden bakterilerin çoğu insanda PNL'leri tarafından fagosite edilerek öldürülür. Az sayıdaki mikroorganizma dokulardaki makrofajlar tarafından fagosite edilmesine rağmen öldürülemez. Bu şekilde makrofaj içinde korunur ve virülans faktörlerini sentezler. Makrofajın bakteri tarafından öldürülmesiyle serbest kalan bakteriler YopH and YopE gibi protein yapıları ile PNL fagositozuna dirençlidirler. Hızla lenf nodlarına ulaşan bakteriler, hastalığa siyah bubo adını veren şiş, kızarık, hassas ve hemorajik

LAP'ların gelişimine neden olurlar (5, 40, 41, 43).

İlk ısırılmayı takiben birkaç saat içinde kan dolaşımına geçen bakteriler, RES ve akciğere ulaşırlar. Akciğerde şiddetli bakteriyel pnömoni gelişir ve etken öksürük ile büyük miktarlarda dış ortama atılır. Toplu yaşam, kötü hijyen ve hayvanlarla yakın temas nedeniyle epidemik olarak en sık görülen bubonik veba, baskın akciğer formuna dönüşebilir (4, 38).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Y.pestis biyolojik saldırı için iyi bir adaydır. Aerosol formda kullanıldığında primer akciğer vebası şeklinde oldukça büyük salgınlara neden olabilir. Kemirici populasyonu enfekte edilerek de hastalığın insanlara yayılması sağlanabilir (3, 5, 10, 43).

Y.pestis dış ortam koşullarına oldukça duyarlıdır ve aerosol yolla salındığında dış ortamda yalnızca bir saat canlı kalabilir. Ancak kemirgenlerde oral, intradermal, subkutanöz ve IV yolla enfeksiyon gelişimi için 1-10 bakteri yeterlidir (3, 40, 43). İnsanlarda ise solunum yolu ile enfeksiyon gelişimi için 100-20000 bakteriye gerek olduğu tahmin edilmektedir (5, 19, 39).

Veba etkeni olan *Y.pestis*'in dünyanın hemen hemen tüm bölgelerinde görülmesi, kültür ortamında kolaylıkla üretilebilir olması, aerosol şeklinde yayılabilmesi ve bunun sonucunda yüksek morbidite ve mortalitesi olan pnömomik formda hastalığa yol açması biyolojik silah olarak kullanılan ajanlar listesinin başında yer almasına neden olmaktadır (1-3, 43). *Y.pestis* insanların tamamında hastalık oluşturabilir ve hastalığın geçirilmesi kısa süreli bir immünite yaratmaktadır. Ayrıca pnömoni formundaki epidemilerde sekonder yayılım yani insandan insana bulaşma ihtimali olması, biyolojik silah ajanı olarak seçiminde ön plana çıkmasını sağlamaktadır (3, 5, 39-41, 43).

ABD 1950 ve 1960'lı yıllarda *Y.pestis* ile saldırı amaçlı biyolojik silah olarak ilgilenmiş ve üretimini gerçekleştirmiştir. Ancak, biyolojik silah programının 1970'lerin başında sonlandırılması ile bu yöndeki çalışmalarının durduğu bilinmektedir (16). Bununla birlikte, eski SSCB'de 10'dan fazla enstitüde binlerce bilim adamı tarafından veba üzerinde biyolojik silah amacıyla çalışıldığı, ayrıca biyolojik silah programı olan diğer ülkelerde de vebanın bu amaçla kullanıldığı bilinmektedir (3, 5, 16).

İlk kez, İkinci Dünya Savaşı sırasında Japon Ordusu'nun 731. üniti tarafından veba ile enfekte pirelerin Çin şehirlerinin üzerine defalarca atıldığı bilinmektedir (3,16, 43). Ancak bu yaklaşımın ne kadar etkili olduğu belirlenememiştir. Yalnız, mikroorganizmanın daha kesin ve etkili olan aerosol formuna dönüştürülmesinin ABD ve SSCB tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. Vebanın siviller açısından ciddi tehlike olarak algılanması 1995 yılında Ohio'da *Y.pestis*'i posta yolu ile yaymak üzere iken yakalanan Larry Wayne Harris'ten sonra olmuştur (16).

50 kg'lık *Y.pestis*, normal iklim koşullarında 500.000 kişinin yaşadığı yerleşim alanına 2 km'lik bir uçuşla havadan bırakılacak olursa 10 km'lik alana yayılacağı, 55.000 kişinin ölümüne ve 100.000'den fazla kişinin de etkilenmesine neden olacağı bildirilmiştir (3, 5).

F- Klinik Tablo

Etkenin konağa giriş yoluna göre bubonik veba, veba sepsisi ve akciğer (pnömonik) veba olmak üzere üç ana tablo karşımıza çıkmaktadır. Bu formların dışında, nadir olarak veba menenjiti, farengeal veba veya deri bulguları ile seyreden klinik tablolar görülebilir (1, 4, 38). ABD'de olguların %85-90'nında bubonik veba, %10-15'inde primer septik form ve %1'inde akciğer formu görüldüğü belirlenmiştir (Tablo 7) (19, 20).

Y.pestis biyolojik savaş ajanı olarak aerosol formda kullanıldığında akciğer vebası şeklinde karşımıza çıkar. Enfekte pirelerin kullanıldığı durumda ise bubonik ve septik form görülmektedir (3, 43).

a) Bubonik veba : Enfekte pire ısırığı veya ciltteki hasarlı bölgelerin enfekte hayvanların doku ve vücut sıvıları ile teması sonucu meydana gelir (1,12). İki ile on gün arasındaki inkübasyon süresini takiben ateş, titreme, baş ağrısı, eklem ağrısı, miyalji, halsizlik, bir veya birden fazla bölgede lenf bezlerinde büyüme ve ağrı gibi semptomlar ortaya çıkar. Bunlara bulantı, kusma, karın ağrısı sıklıkla eşlik eder (13, 15). Bubonlar

1-10 cm büyüklüğünde, cildi iten oval şişlikler olup, sıklıkla inguinal, aksiller ve servikal bölgede görülürler. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan vaskülit ve trombüsler nedeniyle hemoraji ve nekrozlar ortaya çıkar (1, 3-5, 39).

Tablo 7. Vebanın klinik karakteristikleri (25, 38-41, 43)

KLİNİK TANIMLAMA

- İnkübasyon süresi: 1-6 gün

Pnömonik (akciğer) Veba

- Ani başlayan şiddetli baş ağrısı, halsizlik, yüksek ateş, kusma, abdominal ağrı, diyare, göğüs ağrısı ve hemoptizi.
- Akciğer grafisinde multilober konsolidasyon, kavite veya bronkopnömoni.
- Septik şokla birlikte hızla solunum yetmezliği gelişimi

Bubonik Veba

- Ateş (38.5-40°C), titreme, baş ağrısı, güçsüzlük ve bubo.
- Sıcak, eritematöz, ve yapışkan deriyle çevrili etrafında ödemli bubo.

Septisemik Veba

- Septik şok, vaskülitle birlikte DIC, meningokoksemiyi taklit eden siyanotik peteşi, purpura ve geniş ekimozlar,
- Küçük arterlede tromboza bağlı vücudun uç bölgelerinde gangren (kara ölüm),
- Multi-organ yetmezliği
- Olguların %5'inde menenjit gelişimi.

ÖN TANI

- Örneklerin boyanması (Gram, Giemsa, Wright, Wayson vb. ile immünhistokimyasal)
- ELISA, DFA ve PCR

TANI

- Klinik örneklerden *Y.pestis*'in izolasyonu.
- *Y.pestis* F1 antijenine karşı gelişen spesifik antikorların gösterilmesi: çift serum örneğinde antikor titresinde belirgin (4 kat) artışın varlığı veya
- Aşı öyküsü olmayan bir bireyde tek örnekte ≥1:128 titrede antikor varlığı
- Klinik örneklerden F1 antijeninin DFA yöntemiyle gösterilmesi.

TEDAVİ

- Akciğer vebası: negatif basınçlı odada izolasyon (mümkünse)
- İlk seçenek olarak gentamisin veya streptomisin ve alternatif olarak siprofloksasin
- Menenjit gelişen olgularda kloramfenikol kullanılmalı.
- Akciğer vebalı olgu ile yakın temas edenlerde (<2mt) doksisiklin ve siprofloksasin ile 7 gün süreyle kemoproflaksi uygulamalıdır.
- Diğer antibiyotikler (kloramfenikol, sulfadiyazin, TMP-SMX vb) kullanılabilir.

Bubonik vebanın toksik semptomlar olmaksızın, sadece LAP veya lokalize karbonküllerle seyreden hafif formu "Pestis minör" olarak tanımlanmaktadır. Bubonik vebalı hastaların %23'ünde sekonder septisemi, %9'unda sekonder akciğer vebası görülebilir. Tedavi edilmediğinde olgu-fatalite hızı %60 iken, tedavi edilenlerde %5'den azdır (3, 40, 41, 43).

b) Akciğer vebası : Primer olarak aerosollerin inhalasyonu veya sekonder olarak hemotojen yol ile yayılım sonucu oluşur. Primer akciğer vebasında, birkaç saat ile 1-2 gün arasında değişen bir inkübasyon süresini takiben yüksek ateş, baş ağrısı, myalji, güçsüzlük ve akciğer belirtileri (göğüs ağrısı, prodüktif bir öksürük, takipne, dispne, hipotansiyon ve solunum güçlüğü) gelişir (4, 13, 23). Başlangıçta tek bir lob tutulmuş iken, hızla akciğerin diğer lobları da olaya katılır ve ARDS gelişir. İlk dönemde mukoid olan balgam, daha sonra çok sayıda bakteri içeren ince kanlı bir forma dönüşür. Göğüs grafisinde sıklıkla bilateral alveolar infiltrasyon görülür. Son evrede kalp-dolaşım bozukluğu nedeniyle şok gelişir (5, 15, 19, 23). Hastalara ilk 18 saat içinde tanı konulamaz veya uygun tedavi başlanamaz ise genellikle 1-6 gün içinde kaybedilir. Erken tedaviyle bile ölüm oranı yaklaşık %10-20'dir (3, 5, 10, 40, 43).

c) Septisemik veba: Tedavi edilmemiş bubonik veya akciğer vebasının bir komplikasyonu olarak LAP gibi herhangi bir belirti olmaksızın gelişir (1, 4). Klinik belirti ve bulgular diğer Gram negatif bakteri septisemilerinden ayırt edilemez. Tedavi edilmezse %100 fataldir (1, 5, 13, 39).

d) Diğer formlar: Veba menenjiti, bubonik vebanın yetersiz tedavi edilmesine bağlı bir komplikasyon olarak gelişir. Farengeal veba oldukça nadirdir ve bakteri ile oral veya aerosol yolla temas sonucunda gelişir. Fizik muayenede, tonsillerde hipertrofi, ön servikal LAP ve parotiste şişlik gözlenir. Nadir bir form olan primer kutanöz veba, deri ve müköz membranlarda püstül, karbonkül ve nekrotik odaklarla karakterizedir (4, 38-41).

Hastalığı takiben uzun süreli fakat kalıcı olmayan bir bağışıklık gelişir (38, 43).

G- Tanı

Vebanın, özellikle pnömoni formunun nadir görülmesi, hastalığa tanı konulmasının önündeki en önemli engeldir. Bu nedenle hızlı bir ilerleme gösteren LAP veya akciğer bulguları varlığında veba olasılığının düşünülmesi tanıya olanak sağlar (1, 24, 25).

Bugün için hava yolu ile yapılabilecek biyolojik silah saldırılarını tespit edebilecek erken uyarı sistemleri genellikle askeri amaçlı olduğu için kullanımları yaygın değildir (3, 5, 10). Hastalığın görülmediği bir bölgede doğrulanmış tek bir vaka veya hayvanlarla temas öyküsü olmayan doğrulanmış tek vaka yada özellikle coğrafik olarak ilişkili belirli bir rüzgar yönünde, zaman ve yer olarak bağlantılı >2 şüpheli vakanın varlığı biyolojik saldırı yönünde ipuçlarıdır (3, 13, 15, 43).

Y.pestis'in yüksek bulaşıcılığı nedeniyle Biyogüvenlik düzey (BGD)-3 laboratuvar koşullarında çalışılması gereklidir (8, 26). Hızlı seyir gösterdiği ve fatal seyrettiği için en kısa zamanda tanı konulmalıdır. Şüpheli olgularda, boyama ve kültür için kan, solunum yolu örnekleri (balgam, BAL, bronşiyal yıkama, trakeal ve bronşiyal aspirat, akciğer doku biyopsisi gibi), BOS veya lenf bezi aspiratı gibi örnekler alınmalıdır. Otopsi için lenfoid, akciğer ve kemik iliği örnekleri alınabilir (5, 8, 26, 27).

Alınan örneklerden hazırlanan yaymalar, Gram, Wright-Giemsa veya Wayson boyaları ile boyanarak bipolar boyanma özelliği açısından değerlendirilir. Bipolar boyanma özelliği en belirgin olarak Wright-Giemsa boyasında saptanırken, Gram boyamada belirgin olmayabilir (8, 38). Bu boyama yöntemleri spesifik olmadığı için F1 kapsüler antijenine karşı floresan boyama yöntemi geliştirilmiştir (28,29). Gram boyama gram reaksiyonu ve morfolojiyi değerlendirmek için mutlaka uygulanmalıdır (39). Kesin tanı, bakterinin izolasyonu veya moleküler yöntemlerle genetik materyalin gösterilmesi ile konulabilir. Bu amaçla alınan örnekler kanlı agar, beyin kalp infüzyon agara (BHI) veya floralı ortamdan alınan örnekler ise MAC veya CIN agara örnekler ekilmelidir. Üreyen kolonilerden lam aglütinasyon ve spesifik faj lizizi ile *Y.pestis*'in kesin tanısı konulabilir. Ancak, bu doğrulayıcı testler sadece az sayıdaki referans merkezlerinde uygulanabilmektedir (3, 8, 26, 27).

Klinik örneklerde F1 antijeninin DFA ve ELISA ile saptanması hızlı bir ön tanı yöntemidir. Ancak vebanın erken tanısı için kullanılabilecek antijen saptama, ELISA ve immun boyama yöntemleri gibi hızlı laboratuvar tanı yöntemleri rutin kullanıma sunulmuş değildir (27-30, 38, 41).

Formalin ile tespit edilmiş doku örneklerinde hematoksilen-eosin, gümüşleme ve Giemsa boyası ile etken gösterilebilir, ancak basilin spesifik tanımlanması immun histokimyasal boyama, DFA veya PCR ile mümkündür (29, 38).

Biyolojik saldırı olasılığında şüpheli yerden alınan toz, kağıt, mendil ve toprak gibi çevresel örneklerden PCR ile *Y.pestis*'in DNA'sı araştırılabilir (30-34). Toz gibi çevresel örneklerde hızlı tanı amacıyla immünokromatogafik assay yöntemiyle etken 5-15 dakika içinde tespit edilebilir. Çevresel ve hayvan dokuları gibi kontamine örneklerden deney hayvanlarına inokülasyon yapılarak, ölen hayvanların kan ve doku örneklerinden histopatolojik ve kültür yöntemiyle bakteri aranabilir (3, 5, 26, 27, 38, 43) .

Y.pestis'in serolojik tanısında hastalığın 5-10. gününden itibaren kapsüler F1 antijenine karşı gelişen antikorlar, lateks aglütinasyon, pasif hemaglütinaston (PHA), CF, ELISA ve RIA yöntemiyle saptanabilir. Klasik teknik olan PHA yönteminde, 1:10'un üzerindeki titreler veba tanısını destekleyen önemli bir bulgudur (3, 5, 43, 39, 41).

Enfeksiyonun hızla gelişmesi ve fatal seyirli olması nedeniyle serolojik testler sadece tanıyı destekleyicidir ve genellikle epidemiyolojik amaçlı kullanılmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik olarak veba düşünülen şüpheli/olası vakalarda 1-2 hafta arayla alınan serum örneklerinde antikor titre artışının gösterilmesi tanıyı destekler. Ancak, bazı durumlarda F1 antijeni yeterli miktarda oluşmadığı için belirgin bir antikor yanıtı oluşmayabilir (10, 39, 40, 43).

Diğer laboratuvar incelemelerinde; özgün olmayan PNL hakimiyeti, beyaz küre yüksekliği,

hafif dissemine intravasküler koagülopati bulgusu olarak değerlendirilebilecek fibrin yıkım ürünlerinin yüksekliği ve multi organ yetmezliğinine bağlı AST, ALT, biluribin, BUN ve kreatin yükseklikleri görülebilir (4, 5, 19, 23, 25).

H- Tedavi

Eğer tedavi uygulanmazsa mortalitesi yüksek olduğu için, şüpheli temas durumunda veya şüpheli vakalarda hemen tedaviye başlanmalıdır (1, 4). *Y.pestis*'e karşı aminoglikozitler (streptomisin veya gentamisin), doksisiklin, kloramfenikol, siprofloksasin, sulfadiazin, TMP-SMZ etkilidir (5, 38). Tedavide ilk tercih olarak 10-14 gün süreyle streptomisin veya gentamisin verilir. Alternatif olarak günümüzde siprofloksasin önerilmektedir. Doksisiklinden ikinci seçenek olarak kullanılabilir. Menenjit gelişen olgularda kloramfenikol kullanılmalıdır. Tedavide B-laktamlar etkisizdir (39-41, 43).

Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: Formaldehid ile inaktive tüm hücre aşısı 1946 ile 1998 yılları arasında kullanılmıştır. İnaktive *Y.pestis* aşısı bubonik vebaya karşı koyucu iken, primer pnömoni veya biyolojik silah olarak kullanılan *Y.pestis* ile gelişen pnömoni veya sepsisi önlemede etkisizdir (3, 5, 45). Bu aşı 18-61 yaş arasındaki endemik yörelerde görev alacak askeri personel ile *Y.pestis*'le çalışan laboratuvar personeli gibi risk gruplarına uygulanmıştır. Uzun süre koruyuculuğu olmadığı için başlangıçta 1 ml SC, 1. veya 3. ayda 0.2 ml ikinci doz, 5 veya 6. ayda 0.2 ml üçüncü doz ve her altı ayda bir 0.2 ml rapel şeklinde olmak üzere sık aralıklarla uygulanması gereken aşının bubonik tip için koruyuculuğu %92'dir. Aşıya bağlı şiddetli inflamatuvar reaksiyonlar görülmüştür (10, 45).

Günümüzde, primer pnömoniye karşı etkili bir aşı bulunması için çalışmalar devam etmektedir. USAMRIID tarafından üzerinde çalışılan rekombinant F1-V (füsyon proteini) antijenine yönelik aşının, fareleri bir yıl boyunca inhalasyonla karşılaşma durumunda hastalıktan koruduğu gözlenmiştir. Bugün aşı ile ilgili çalışmalarda bir sonraki basamak olan primatlar üzerindeki denemelerin yapıldığı bilinmektedir (45, 46).

Eğer biyolojik silah olarak *Y.pestis* kullanılacağına yönelik istihbarat varsa siprofloksasin veya doksisiklin ile kemoproflaksi başlanabilir (3, 43).

İnhalasyon sonrasında pnömonik veba gelişmiş kişilerle ev, hastane veya diğer kapalı alanlarda temas etmiş olan asemptomatik kişilere yedi gün süre ile temas sonrası kemoprofilaksisi uygulanmalı ve ateş, öksürük, solunum sıkıntısı yönünden de gözlem altında tutulmalıdır (1, 5). Veba için yakın temas; hasta ile iki metreden daha yakın bir mesafede bulunma olarak tanımlanmaktadır (3, 10). Temas sonrası profilaksi amacıyla 7 gün süreyle doksisiklin, siprofloksasin, tetrasiklin, TMP-SMZ ve kloramfenikol kullanılabilir. Temas sonrası kemoproflakside doksisiklin ilk seçenek olarak önerilmektedir (3, 25, 43). Kinolonlar kullanım kolaylıkları ve akciğer tutulumuyla seyreden biyolojik silah ajanlarına yüksek etkinlikleri nedeniyle alternatif olarak önerilmektedir. Profilaksi sırasında ateş ve öksürük gelişen kişilerde parenteral tedaviye geçilmelidir (1, 3, 5, 19, 25, 43).

Damlacık enfeksiyonu için alınan standart önlemler veba için de geçerlidir. Ayrıca hasta için ayrı oda sağlanmalı, yerinden oynatılmamalı, gerektiğinde hastaya maske takarak transportu sağlanmalı ve laboratuvarda BGD 2/3 güvenlik kabini kullanılmalıdır (10, 36, 43).

b) İzolasyon ve karantina: Akciğer vebalı olgulardan insandan insana bulaşın önlenmesi için antibiyotik tedavisi başlandıktan 4. güne kadar standart izolasyon önlemleri uygulanmalıdır. Diğer klinik formlar için, antimikrobiyal tedavinin 48. saatine kadar hastalar izole edil- melidir (3, 5, 19, 20, 43). Solunum yolu ile bulaş ihtimali olduğu için solunum yolu izolasyon kurallarının ve standart (eldiven, önlük, göz koruyucu gözlük gibi) izolasyon yöntemlerinin de uygulanması gereklidir. Cerrahi maske kullanımının bulaş riskini önlemede yeterli olduğuna dair literatürde veriler bulunmaktadır. Bu nedenle, hasta kişilerle yakın temasta

bulunan ve antimikrobiyal profilaksi başlanan kişilerin 48 saat süre ile cerrahi maske takmaları hastalığın yayılımının önlenmesinde etkili olacaktır (1, 3, 5, 39, 43).

Yeterli negatif başınçlı odanın bulunmadığı durumlarda pnömonik vebalı hastalar aynı odada izlenebilir. Hastanın taburcu edilmesinden sonra odanın temizliği için standart yöntemler yeterlidir. Herhangi bir nedenle transportları gerektiğinde hastaların cerrahi maske takmaları uygun olacaktır (3, 5, 43).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: *Y.pestis* ısı ve dezenfektanlara duyarlıdır. Arındırma işlemi sabunlu su ile yapılabilirse de ideal olarak %2-5 NaOCl solüsyonu kullanılmalıdır. Hastanın enfekte materyalleri ve çıkartılarıyla kontamine olmuş malzemelere temas önlenmeli ve derhal dezenfeksiyon-sterilizasyon işlemi uygulanmalıdır (5, 10, 39). Aerosolizasyona neden olmadan kuaternal NH_4 bileşikleri ile dezenfeksiyon işlemi yapılabilir (26).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Sekonder bulaşma olasılığı nedeniyle otopsi önerilmemektedir. Eğer yapılacaksa aerosolizasyonu engellemek için negatif basınçlı özel bölümde yapılmalı, kişisel koruyucu kıyafet, koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar ile steril edilmeli veya yakılmalıdır (3, 5).

TULAREMİ

Tularemi, *Francisella tularensis*'in neden olduğu kuzey yarım küreye özgü bir zoonozdur (4). Hastalık, Japonya ve Rusya'da 1800'lü yıllardan beri bilinmesine rağmen, 1911 San Francisco depreminden sonra McCoy tarafından Kaliforniya'nın Tulare bölgesinde sincaplarda görülen veba benzeri bir hastalık olarak tanımlanmış ve bakterisi izole edilmiştir. Avrupa ve SSCB'de 1930 ve 1940'da kontamine suya bağlı salgınların görülmesi hastalığın epidemik özellikler taşıyabileceğini göstermiştir (47).

Dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olması, çok düşük sayıda bakterinin hastalığa neden olabilmesi (deri altından 10 ve akciğer yoluyla 10-50 bakterinin enfeksiyon oluşturabilmesi), kolay dağılabilmesi ve oluşturduğu klinik tabloların ciddiyeti nedeni ile tercih edilen biyolojik silah ajanları arasındadır (1, 3, 5).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

F.tularensis, küçük (0,2 x 0,7μm boyutlarında), aerop, hareketsiz, spor oluşturmayan pleomorfik Gram negatif kokobasildir (48). Gram veya Giemsa ile boyandığında bipolar soluk boyanan kokobasil görünümündedir. Çok küçük olması ve zayıf boyanması nedeniyle kültürden veya dokudan hazırlanan preparatlarda görülmesi son derece zordur. Bu nedenle hastalığın laboratuvar tanısında Gram boyamanın değeri sınırlıdır (8, 26, 27).

Klinik örneklerden izole edildiğinde lipidden zengin ince lipopolisakkarit bir kapsülü vardır. Tek başına toksik veya immunojen özellik göstermeyen kapsül, kanda yaşama özelliği sağlayarak virülansda rol oynamaktadır (48, 49).

F.tularensisis'in taksonomik yeri biraz karışıktır ve sıkça değişmiştir. Bakteri başlangıçta *Bacterium* genusuna, sonrasında *Pasteurella* genusuna, daha sonra da *Brucella* genusuna dahil edilmiştir. Yapılan genotipik, fenotipik ve hücre duvarı analizleri, *F.tularensis*'in bu genuslarla ilişkisinin olmadığını göstermiş ve 1960'lı yıllarda *Francisella* yeni bir genus olarak kabul edilmiştir (48).

Francisella türlerinin sınıflandırılması üreme, biyokimyasal, virulans ve genotipik özelliklerine göre yapılmaktadır. *F.tularensis* alt türlerinin hepsi insan enfeksiyonları ile ilişkili olmakla birlikte tularensis ve holarctica alt türlerine bağlı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (4).

Günümüzde kullanılan terminolojiye göre; *F.tularensis*'in dört subgrubu vardır (4, 5, 47-50):

a) *F.tularensis subsp. tularensis*: Eski adı *F.tularensis A* (Jellison tip A) veya *F.tularensis subsp. neararctica*' dır. İnsanlar için en virulan suştur. Enfeksiyon gelişimi için 10 CFU'dan az bakteri bile yeterlidir. Esas olarak Kuzey

Amerika'da bulunur ancak 1998 yılında Avrupa'da da bildirilmiştir. İnsanlara bulaşma genellikle kene ve tavşanlar aracılığıyla olur. Gliserolü fermente etmesi ve sitrulin üreidaz aktivitesinin varlığıyla *F.tularensis* subsp. holarctica'dan ayrılır.

b) *F.tularensis subsp. holarctica*: Eski adları; *F.tularensis B* (Jellison tip B) veya *F.tularensis subsp. paleaartica*'dır. Tavşanlarda hastalık yapmaz ve insanlarda yaptığı hastalık daha hafif seyirlidir. Kutanöz formda ölüm %0,5'ten azdır. Primer olarak Avrupa, Sibirya, Uzak Doğu, Kazakistan ve Kuzey Amerika'da izole edilmektedir. Daha çok su kaynaklı salgınlardan sorumludur. Bunun yanında kene ve sivrisinekler aracılığıyla da bulaşabilir.

c) *F.tularensis subsp. mediaasiatica:* Primer olarak Orta Asya'da bulunur. Virulansı zayıftır, insan ve tavşanlarda hafif hastalık yapar.

d) *F.tularensis subsp. novicida:* Primer olarak Kuzey Amerika'da bulunur. Virulansı zayıftır.

Francisella türleri rutin besiyerlerinde (kanlı agar, MAC vb) üremezler. Üremeleri için sistin veya sistein ile zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim duyarlar. Bu amaçla en çok kullanılan, sistein-glukozlu kanlı agardır. Sisteinle zenginleştirilmiş % 9 koyun kanı içeren sistein kalp infüzyon agar (CHAB) ve seçici olmayan buffered charcoal-yeast extract agar (BCYE) izolasyon için kullanılan diğer besiyerleridir. Besiyerine penisilin, polimiksin B ve sikloheksimid gibi antibiyotiklerin eklenmesi kontamine materyallerden *F.tularensis*'in izolasyonunu arttırabilir (8, 48-50). Floralı ortamdan bakteri izolasyonu olasılığını arttırmak için modifiye Thayer-Martin besiyeri de kullanılabilir. *F.tularensis*, zorunlu aerob bir bakteridir, ancak %5-10 CO_2 varlığında daha kolay üremektedir. Optimal üreme ısısı 35°C'dir. 28°C'de zayıf üremesi bu ısıda kolayca üreyebilen *Yersinia pestis, Francisella philomiringia* ve *F.tularensis subsp. novicidia*'dan ayrımında önemlidir (4, 5, 48).

İlk izolasyonda yavaş ürerken (3-7 gün), pasajlarda 2-3 günde ürer. *F.tularensis* CHAB besiyerinde 35°C'de, 2-5 günlük inkübasyon sonunda 2-4 mm çapında, yeşilimsi beyaz renkte, hafifçe mukoid görünümlü S tipi koloniler oluşturur. Kanlı agar besiyerinde koloni çevresinde ince bir alfa hemoliz zonu gelişir. Sıvı besiyerlerinde üremesi daha zordur ve 3-7 günde belirgin bulanıklık oluşur (8, 26, 27, 49). Besiyerinde üreyen kolonilerden identifikasyon ve subtip ayırımı lam aglutinasyonu, DFA, PCR ve hücresel yağ analizi ile yapılabilir (29, 48). Spesifik antiserumlarla da tanı doğrulanabilir. Spesifik antiserumlar, *F.tularensis* subtiplerinin *F.novicidia*'dan ayırımında yararlıdır. Antijenik farklılıkları olmadığından antiserumla *F.tularensis* ve *F.holarctica* birbirinden ayırt edilemez (48, 49). *F.tularensis*'in identifikasyonunda otomatize sistemler güvenilir değildir (48). Bakteri; tularemi ülserinden, lenf nodu aspirat veya biyopsilerinden, balgamdan, kemik iliğinden ve karaciğer/dalak biyopsilerinden izole edilebilir. Kan kültüründe nadiren üretilebilir (3, 5, 8, 26, 27). Ancak otomatize kan kültürü sistemleri izolasyon olasılığını arttırmaktadır. *F.tularensis* subtipleri oksidaz negatif, katalaz zayıf pozitiftir. Hemen tüm suşlar beta-laktamaz salgılarlar (48,49).

F.tularensis enfektif dozunun çok düşük olması ve aerosol yolla bulaşması nedeniyle BGD-3 laboratuvarda çalışılmalıdır. Şüpheli örneklerle çalışılıyorsa BGD-2 koşulları yeterli olabilir (5, 8, 26, 51).

B- Dayanıklılık

F.tularensis dış ortam koşullarına oldukça dayanıklı olup, özellikle sudaki serbest yaşayan amipler (*Acanthamoeba castellani*) içinde yaşamını sürdürebilir. Bu özelliğinin su kaynaklı epidemilerde ve hastalığın bölgesel devamlılığında önemli olduğu kabul edilmektedir (48). Suda, toprakta, hayvan leşlerinde ve atıklarında aylarca, samanda altı ay ve -15°C'de dondurulmuş tavşan etinde yıllarca canlı kalabilmektedir (48-50). Tularemi, insandan insana bulaşmadığından hasta ile temas edilmesi veya aynı ortamda bulunulması risk taşımaktadır (47,51).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Doğal yollarla gelişen tularemi, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'nın birçok kesimlerinde görülmekle birlikte özellikle Orta ve Kuzey Avrupa'da, İskandinav ülkelerinde daha sık olarak bildirilmektedir. Ön planda kırsal alanda yaşayan-

ların hastalığı olarak görülmekle birlikte, nadiren şehirlerde yaşayanlarda da görülmektedir (4, 47). Bu dağılımda, *F.tularensis*'in ana konağının; tarla faresi, kır sıçanı, su sıçanı, tavşan gibi küçük memeli hayvanlar oluşu önem taşımaktadır (48). Hayvanlar hastalığı; sıklıkla tatarcık, kene, sivrisinek gibi vektörlerin ısırması sonrasında alırlar. Hastalık insanlara pek çok farklı yolla bulaşabilir; vektör böcekler tarafından ısırılma en sık tespit edilen bulaşma şeklidir. Ayrıca, enfekte hayvanla direkt temas, enfekte hayvan dokularıyla temas veya bunların gıda olarak alınması, kontamine suyun tüketilmesi, inhalas-yon yoluyla enfekte partiküllerin alınması da hastalığa neden olabilir (1, 3, 4, 5, 51). Laboratuvarda *F.tularensis* ile çalışanlar da çok az sayıda mikroorganizma ile hastalık gelişebildiği için için risk altındadır. Bugün için insandan insana bulaştığı gösterilmediğinden hasta ile temas edilmesi veya aynı ortamda bulunulmasının riskli olmadığı kabul edilmektedir (3, 47, 48).

D- Patogenez

F.tularensis; bilinen en enfeksiyöz bakterilerden birisidir ve hastalığın oluşması için 10 bakterinin inokülasyonu veya inhalasyonu yeterlidir (5, 50). *F.tularensis*'in virülans mekanizmaları tam olarak saptanamamışsa da genel olarak kapsül ve strulin üreidaz aktivitesi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bakterinin bilinen bir ekzotoksini yoktur (10, 49, 51).

F.tularensis fakültatif intrasellüler bir mikroorganizmadır. Diğer hücre içi bakterilerde olduğu gibi makrofaj sitozolünde fagozomal yapıyı parçalar ve çoğalır. Fagozomun parçalanması ve hücre içinde bakterinin çoğalması için *F.tularensis* tarafından sentezlenen iki önemli yapı tanımlanmıştır (5, 48-51).

a) *Hemolizin* : *F.tularensis* fagozomun yıkılmasını kolaylaştıran farklı hemolizinler sentezler. Biovar novicida dışındaki diğer suşlar tarafından sentezlenen ve hemolizin işlevi gören asit fosfolipaz C AcpA buna bir örnektir.

b) *IglC* : 23-kD'luk bu proteinin ekspresyonu fagozomun parçalanması ve hücre içi çoğalma için gereklidir. Bu proteini içermeyen mutant suşlar makrofajlar tarafından hızla öldürülürler.

F.tularensis, virülans faktörlerinin sekresyonuyla ilişkili bazı ATP bağlayan kaset (ABC) proteinlerine sahiptir. *F.tularensis* tip IV piliyi kullanarak konak hücreye bağlanır ve fagozite edilir. Pili yapısı içermeyen mutant suşlar patojenitesini önemli ölçüde kaybeder (48, 52).

F.tularensis'in, enfekte hücrelerdeki uyarı sinyallerini bloke ederek immün yanıtı engellediği ve bu şekilde konak bağışıklık yanıtından kurtulduğuna yönelik *in vitro* veriler bulunmaktadır. Bağışıklık yanıtındaki ters düzenlenme etkisi için IglC protein yapısına ihtiyaç vardır (52).

F.tularensis son derece virulan bir bakteridir. Genel olarak, derideki gözle görülmeyen küçük sıyrıklar, konjonktiva gibi müköz membranlar, GIS ve solunum sisteminden vücuda girer. Bakterinin enfeksiyöz dozu giriş yerine bağlıdır. İntra dermal veya inhalasyonla alınan 10-50 bakteri enfeksiyon gelişimi için yeterlidir (1, 3, 4).

F.tularensis, ciltten veya mukozal yüzeylerden giriş yaptıktan sonra lokal olarak çoğalmaya başlar. Buradan bölgesel lenf bezlerine ulaşır ve burada çoğalmayı sürdürür. Lenfo-hematojen yolla tüm vücuda yayılarak, lenf nodları, akciğer ve plevra, karaciğer, dalak ve böbrek gibi doku ve organlara yerleşir. Bu nedenle hastalığın erken döneminde kandan izole edilebilir (8, 26, 27, 29, 47).

Enfeksiyona karşı ilk inflamatuar yanıtla birlikte çok sayıda PNL ve makrofaj lezyon bölgesine gelir. Bir süre sonra epiteloid hücreler, dev hücreler ve lenfositler de inflamasyona katılır. Fakültatif intrasellüler bir mikroorganizma olduğu için makrofaj, hepatosit ve endotelyal hücre içerisinde üremeye devam edebilir. Sonuçta, enfekte dokularda süpüratif bir nekroz gelişir. Bu süpüratif nekroz bir süre sonra granülomatöz bir form kazanır (47, 49). Histopatolojik incelemede; santral nekroz ve çevresinde çok çekirdekli hücrelerden (epiteloid hücreler, multinükleer dev hücreler ve fibroblast) oluşan bir yapı gözlenir. Bu histopatolojik özellikleri nedeniyle tularemi sıklıkla tüberküloz ve sarkoidoz gibi diğer granülomatöz hastalıklarla karışır. Bakteri dokuda uzun süre canlılığını sürdürebilir ve hastalığın nüks etmesine sebep olur (5, 48).

Hastalığın 2-3. haftasında *F.tularensis*'e karşı gelişen IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar tek başına enfeksiyonu önlemek için yeterli değildir. Hastalığın tam olarak iyileşmesi için hücresel immünitenin yardımına ihtiyaç vardır (3, 5, 10, 51).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

F.tularensis'in biyolojik silah olarak geliştirilmesine yönelik ilk çalışmalar 1930'lu yıllarda başlamıştır (10, 16). İlk biyolojik silah üretimi ve denemeleri Japon Ordusu tarafından 1932-1945 yılları arasında Mançurya'da gerçekleştirilmiştir. Ayrıca II. Dünya Savaşı sırasında Doğu Avrupa'da Alman ve Rus Askerleri'nde görülen farklı klinik tularemi formlarının, *F.tularensis*'in Ruslar tarafından askeri saldırı amaçlı kullanımına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (16). Savaş sonrası farklı ülkelerde *F.tularensis* üzerindeki çalışmalar devam etmiş ve 1960 yılında ABD Silahlı Kuvvetleri tarafından silah haline getirilmiştir. Günümüzde tularemi üzerindeki çalışmalar ABD'de halen devam etmektedir. Ancak bu çalışmalardaki amacın; hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması, aşı geliştirilmesi ve olası saldırı durumlarında koruyucu önlemler alınmasına yönelik olduğu belirtilmektedir (5,10, 51).

Eski SSCB'de *F.tularensis* üzerindeki çalışmaların 1990'lı yılların başına kadar devam ettiği ve bugün için kullanılan antibiyotiklere dirençli, geliştirilmekte olan aşılarla oluşacak immün cevaptan etkilenmeyecek bir suş ile silah oluşturdukları iddia edilmektedir (16).

F.tularensis, biyolojik silah olarak aerosol formda ortama verilebileceği gibi, gıda veya küçük su kaynaklarına yönelik sabotaj amacı ile de kullanılabilir (50). Ayrıca, enfekte vektörler aracılığı ile hem insan hem de hayvanlara karşı kullanılabilir. Doğada rastlanan ve daha benign bir form olan ülseroglandüler formundan ziyade, ölümcül seyirli olan pnömonik ve tifo benzeri tablo oluşturabilmesi için aerosol yolla bulaşabilecek bir silah haline getirilmiştir (3, 50, 51).

DSÖ Uzmanlar Komitesi'ne göre, aerosol formdaki 50 kg virulan *F.tularensis* toz materyalinin 5 milyon nüfuslu kente havadan salınmasıyla 250.000 kişinin etkileneceği ve 19.000 kişinin öleceği hesaplanmıştır. Diğer bir öngörüde ise aynı miktar bakterinin 500.000 nüfuslu bir kentin üzerinde 2 km boyunca bir uçak tarafından salınması sonucunda 125,000 kişide tularemi gelişeceği 30.000 kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (3, 5, 50, 51).

F.tularensis aerosol yolla biyolojik saldırı ajanı olarak kullanıldığında şarbon veya vebaya göre daha yavaş gelişen ve mortalitesi daha düşük olan klinik hastalıklara neden olması beklenmektedir (1). Ancak toplum üzerinde yarattığı panik etkisi ve tıbbi bakım ihtiyacı olan kişi sayısı toplum üzerinde yıkıcı sonuçlar doğurmaya yetecek kadar büyüktür. İnhalasyon ile *F.tularensis* alımını takip eden 1-2 gün içinde kişiler iş göremez hale gelir, antibiyotik tedavisinden sonra da günlük aktivitelerine dönmeleri günler alır. Uygun tedavinin başlanmadığı kişilerde semptomlar haftalarca ve hatta aylarca devam edebilir (3, 5, 10, 50). Ayrıca plazmid aracılığı ile taşınan kloramfenikol, tetrasiklin direnci ve streptomisin dirençli *F.tularensis*'in biyolojik silah üretiminde kullanılması tehlikenin boyutlarını daha da arttırmaktadır (3, 5, 50, 51).

F- Klinik Tablo

Hastalığın klinik bulguları; *F.tularensis*'in subtipine, inokulüm sayısına, bakterinin vücuda giriş yerine, tedaviye başlama zamanına ve konağın bağışıklık yeteneğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (1, 4). Tularemi, asemptomatik veya subklinik bir seyir gösterebileceği gibi, özellikle *F.tularensis subsp. tularensis*'in etken olduğu durumlarda hızla ilerleyen ve fatal seyreden dramatik bir tablo şeklinde de karşımıza çıkabilir (19, 47).

Tularemi klinik tablodaki baskın bulgulara göre ülseroglandüler, glandüler, orofarengeal, oküloglandüler, tifoid ve pnömonik tularemi olmak üzere başlıca altı klinik formda sınıflandırılmaktadır. Hastalık inkübasyon süresini (1-21 gün arasında; ortalama 3-5 gün) takiben halsizlik, iştahsızlık, sırt ağrısı, baş ağrısı, titreme ile yükselen ateş ve terleme ile başlar. Bazen aynı hastada birden çok formun eş zamanlı görülebileceği unutulmamalıdır (Tablo 8).

Tablo 8. Tulareminin genel özellikleri (3, 5, 47-51)

KLİNİK FORMLAR

İnkübasyon süresi: 3-5 gün.

Ülseroglandular Tularemi : En sık görülen form (75%-85%)

- Genellikle bir kene, sinek gibi vektör bir artropodun veya bir av hayvanının ısırması sonucunda,
- Bazen de av hayvanına veya etine çıplak elle temas ile bulaşma
- Kene ısırığı ağrısız olduğundan hastalar ısırıldıklarının farkında olmayabilir.
- Bakterinin giriş bölgesinde lokal papül gelişimi, miyalji, baş ağrısı ve titreme ile yükselen ateş ve terleme
- Kaşıntıl papül ➤ Pustüle dönüşüm ➤ Ağrılı ve skar dokusu ile çevrili ülser
- Bölgesel lenf bezlerinde (≥ 1) ağrılı büyüme: fluktuasyon ve süpürasyon

Glandüler Tularemi (%5-10) : Ülsersiz bölgesel Lenfadenopati ve ateş

Okuloglandüler Tularemi (%1-2)

- Pürülan konjonktivit, kemosis, konjonktival noduller veya ülserasyon, periorbital ödem
- Ağrılı preauricular veya servikal Lenfadenopati

Orofarengeal Tularemi

- İnfekte su, gıda aracılığıyla veya inhalasyonla bulaşma
- Stomatit, eksudatif tonsillo-farenjit ve/veya ağrılı mukozal ülserasyon,
- Tek veya iki taraflı servikal lenfadenopati, bazı hastalarda eritema nodozum tipinde deri döküntüleri
- Retrofarengeal abse ve/veya bölgesel lenf nodlarında süpürasyon

Pnömonik Tularemi (primer veya sekonder)

- Mikroorganizmanın inhalasyonuna bağlı primer pnömoni şeklinde gelişebileceği gibi,
- Hematojen yolla veya septik emboliler şeklinde yayılımı takiben sekonder pnömoni şeklinde gelişebilen
- Akut influenza benzeri semptomlarla başlayan,
- Kanlı balgam, solunum yetmezliği ve tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilen "Şiddetli pnömoni"
- Akciğer Grafisi: peribronşiyal infiltratlar, bronkopnömoni, plevral effüzyon ve hiler lenfadenopati

Tifoidal Tularemi (%5-15)

- Bakterinin oral yoldan alınması ile Akut influenza benzeri hastalık
- Diyare, kusma, baş ağrısı ve titreme ile yükselen ateş ve terleme, myalji, artralji, kilo kaybı, pnömoni (%80)
- Etkenin giriş bölgesinin saptanamaması
- Enfeksiyonun anatomik lokalizasyonun olmaması

Komplikasyon: Hematojen Yayılım ➤ Sepsis, DIC, hemoraji, ARDS, menenjit, koma

TANI

- Klinik örneklerden bakterinin izolasyonu (kültür için BGD III olan laboratuvar gereklidir).
- Tek serum örneğinde yüksek titrede antikor varlığı veya çift serum örneğinde 4 kat antikor titre artışının gösterilmesi,
- Klinik örneklerde DFA (veya immünhistokimyasal boyama) ile F. tularensis'in gösterilmesi
- Moleküler tanı (PCR)

TEDAVİ

- Hastalar için izolasyon gerekli değildir. "Tularemi insandan insana bulaşmaz "
- Birinci seçenek: Streptomycin and gentamicin (10 gün)
- Alternatif: Kinolonlar (10-14 gün)
- Tetrasiklin ve kloramfenikol: Yüksek oranda relaps oranı nedeniyle tedavi süresi 14-21 gün olmalı.
- Şiddetli olgularda kombinasyon tedavisi; örneğin aminogikozid ve fluorokinolon ikili tedavi

TEMAS SONRASI KORUNMA

- Streptomisin, gentamisin, doksisiklin veya siproflaksosin (14 gün).
- Doğal hastalık konakları ile olası temas sonrasında ve kene ısırması durumunda kemoproflaksi gerekli değil.
- Laboratuvar kazası sonucu temas varsa, streptomisin veya siprofloksasin verilebilir (ilk 24 saat içinde başlanmalı).
- Aşı; sadece rutin çalışan laboratuvar personeline ve yüksek risk grubundakilere önerilmekte.
- Aşılamadan sonra koruyucu etkinlik yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkması: koruyuculuğun geç başlaması ➤ Temas sonrası aşılama ÖNERİLMEMEKTEDİR !!!.

Tularemi geçirenlerde ömür boyu kısmi bağışıklık gelişir. *F.tularensis subsp. tularensis*'in neden olduğu pnömoni olguları tedavi edilmezse mortalite oranı %50 dir. Tedavi edilmeyen kutanöz enfeksiyon bile %5-6 ölümcül seyretmektedir (47, 48, 50, 51).

G- Tanı

Tulareminin başlangıcı, klinik belirti ve bulguları spesifik olmadığı için birçok hastalıkla karışabilmektedir. Ayrıca, tularemiye özgün laboratuvar bulgularının olmaması tanıda gecikmeye neden olan diğer bir faktördür. Bu nedenle, hastalığın erken döneminde tanısını koymak oldukça zordur (1, 4, 19, 28). Tularemi insanlarda nadir görüldüğü için öncelikle ayırıcı tanılar arasında düşünülmesi ve mikrobiyoloji laboratuvarının klinisyen tarafından uyarılması gerekir (25).

Tularemi tanısında farengeal yıkama, balgam, açlık mide sıvısı, konjonktival eksuda ve ülser gibi klinik örneklere Gram ve Giemsa boyama, kültür, DFA, immünohistokimyasal boyama yöntemleri ve moleküler teknikler uygulanabilir (26-30). Gram preparatta, küçük, pleomorfik, dalgalı boyama paterni gösteren Gram negatif kokobasiller görülebilir (5, 8, 27).

Kesin tanı klinik örneklerden *F.tularensis*'in izole edilmesiyle konulmaktadır. Ancak, üreme için zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim duyulması, kolonilerin en erken 24-48 saatte görülmesi ve BGD-3 olanaklarında çalışılma zorunluluğu nedeniyle günümüzde moleküler yöntemler ön plana geçmiştir (30-34). Biyolojik saldırı durumunda doğal yolla gelişen bir epidemiden farklı olarak, aynı anda çok sayıda vaka görüleceği için erken tanı hastalığın yayılımını ve mortalitesini azaltacaktır. Bu amaçla klinik ve çevresel örneklerden kültür yerine PCR'ın tercih edilmesi ve hızlı tanı konulması gereklidir (3, 5, 51).

Günümüzde serolojik testler en sık kullanılan tanı yöntemleri ise de serum antikor seviyeleri genellikle ilk 10 günde tanısal seviyelere ulaşmadığı için erken tanıda değeri çok azdır (5, 10, 26). *F.tularensis*'e karşı gelişen antikorlar, aglütinasyon (tüp, mikro ve lateks aglütinasyon) ve ELISA yöntemleri ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Son yıllarda Western Blot yöntemi de geliştirilmiştir. Günümüzde genellikle tüp aglütinasyon veya mikroaglütinasyon (MAT) yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. MAT, tüp aglütinasyonuna göre 100 kat daha duyarlı bir yöntemdir (48-50). Tularemide antikorlar genellikle ikinci haftadan sonra pozitifleşir ve yıllarca düşük titrede pozitif olarak kalırlar. Bu nedenle, akut enfeksiyon tanısında 7-10 gün arayla alınan çift serum örneğinde dört katlık titre artışınının gösterilmesi gerekir. Alınan tek bir serum örneğinin muhtemel tanıyı destekleyecek titresi MAT için ≥1:128 ve tüp aglütinasyonunda ≥1:160 olarak kabul edilmektedir (3, 5, 48, 50, 51). Tularemi antikorları *Brucella, Yersinia* ve *Proteus* OX19 ile çapraz reaksiyon verebileceğinden düşük titredeki pozitiflikleri yorumlanırken dikkatli olunmalıdır (27 ,48).

Kültürün referans merkezlerde yapılabilmesi, serolojik testlerin erken dönemde yararlı olmaması nedeniyle günümüzde *F.tularensis*'i saatler içinde saptayan PCR, immünfloresan boyama ve direkt antijen arama yöntemleri ön plana çıkmıştır. Ancak, bu testler de yalnızca referans merkezlerde uygulanabilmektedir (3, 26-30, 51).

Biyolojik saldırı olasılığında şüpheli yerden alınan toz, toprak ve su gibi gibi çevresel örneklerden PCR ile bakteri DNA'sı araştırabilir. Toz gibi çevresel örneklerde hızlı tanı yöntemi olarak immünokromatogafik assay ile 5-15 dakika içinde etken kolayca tespit edilebilir (5,10, 30, 34).

H- Tedavi

Streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, doksisiklin ve kloramfenikol tedavide kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Streptomisin veya gentamisin bakterisidal etkinliği nedeniyle tula, remi tedavisinde en çok tercih edilen ajanlardır ve öngörülen tedavi süresi ortalama 10 gündür. Alternatif olarak 10-14 gün süreyle siprofloksasin kullanılabilir (4, 47-49). Alternatif ilaçlar arasında yer alan tetrasiklin ve kloramfenikol, primer tedavideki başarısızlığı ve relaps riskinin yüksekliği nedeniyle en az 14 gün verilmektedir (48, 50). Kloramfenikol, doksisiklin veya siprofloksasin ile parenteral olarak başlanan tedavi, hastanın

klinik durumunda görülen düzelmeye paralel olarak oral tedavi, şeklinde tamamlanabilir. Bakteri penisilin ve türevleri ile sefalosporinlere dirençlidir (5, 48). Çocuklarda streptomisin ve gentamisin ilk tercih edilen ajanlardır. Gebelerde ise gentamisin veya oral siprofloksasin alternatif olarak kullanılabilir (10, 51). Antibiyotik tedavisi erken dönemde başlandığı takdirde yararlıdır. Üçüncü haftadan sonra tedaviye başlanan olgularda tedaviye rağmen lenf bezlerinde süpürasyon olabilmektedir. Subklinik seyirli olgular hiç tedavi almadan kendiliğinden iyileşebilirler (3, 4, 48).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: Bugün için temas öncesi veya sonrası pasif immünoproflaksi sağlayacak immünglobülin mevcut değildir (3). Hastalıktan korunmak için ölü bakteri veya canlı attenue aşılar geliştirilmiştir. Ölü *F.tularensis* suşlarından hazırlanmış aşılar antikor yanıtı oluşturmalarına rağmen koruyuculuklarının çok düşük olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (5, 37). Attenüe aşılar, hem hücresel hem de humoral immün yanıt oluşturmaktadır (3, 5, 51). SSCB ve ABD'de geliştirilmiş olan attenue aşıların, tifoidal ve pnömonik tularemi için etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (37). ABD'de virülan olmayan *F.tularensis* SCHU S-4 suşunun attenüe formu laboratuvar ve askeri personel gibi yüksek risk grubunda yer alan 5.000'inden fazla kişide uygulanmış ve pnömonik tularemi gelişimini kısmen önlediği saptanmıştır. *F.tularensis* SCHU S-4 attenue suşundan hazırlanan bu aşı dermal skarifikasyon yöntemiyle tek doz olarak uygulanmaktadır. Aşı çalışmaları FDA tarafından değerlendirme aşamasına gelmiştir (3, 5, 37, 48). Ancak gerek eski gerekse geliştirilmekte olan aşılar üzerinde yapılan çalışmalar koruyucu antikorların gelişiminin aşılamayı takiben en erken 2 hafta içinde geliştiğini gösterdiği için olası bir biyolojik saldırı

Tablo 9. Akciğer tutulumuyla karakterize Kategori A BSA'ların ayırıcı tanısı (25)

		Veba	**Tularemi**	**Şarbon**
Semptomlar	Boğaz ağrısı	-	±	±
	Dispne	+	±	+
	Hemoptizi	+	+	+
	Göğüs ağrısı	++	±	+++
	Abdominal ağrı	+	-	±
	Bulantı/kusma	+	-	±
	Diyare	+	-	±
Bulgular	Rölatif bradikardi	-	-	-
	Şok	+	±	+
Laboratuvar bulguları	Balgam	Kanlı (Ahududu şurubu görünümünde balgam)	Kanlı	Kanlı
	Gram boyama balgam	Gram-negatif kokobasil (bipolar boyanma)	Gram-negatif kokobasil (bipolar boyanmaz !)	Gram-pozitif basil
	Kan kültürü	+	-	+
Akciğer grafisi	İnfiltratlar	Bilateral segmente/lober (± konsolidasyon infiltratlar)	Bilateral/segmented/lobar (konsolidasyon görülmez)	Genellikle normal (varsa, fokal infiltratlar)
	Plevral efüzyon	-	+ (Bilateral kanlı)	+ (Bilateral kanlı)
	BHA	-	+	-
Beyaz küre	Sola kayma	-	-	+
	↑ CPK	-	-	-
	↓ PO_4	-	-	-

BHA; Bilateral hiler adenopati, **CPK**; Kreatin fosfokinaz, **PO_4**; Fosfat

veya temas sonrasında aşı uygulanmasının koruyucu olması mümkün gözükmemektedir (3, 5, 50, 51).

Eğer biyolojik saldırı istihbaratı varsa, şarbon ve veba da olduğu gibi doksisiklin veya siprofloksasin ile kemoproflaksi (temas öncesi proflaksi) uygulanabilir (25, 51). Etkenle temas edenlere 24 saat içinde kemoproflaksi başlanmalı (temas sonrası proflaksi), 14 gün süreyle doksisiklin veya siprofloksasin kullanılmalıdır (3, 5, 10, 25, 50, 51).

b) İzolasyon ve karantina : *F.tularensis*'in insandan insana bulaşmadığı için hastaların izole edilmesine gerek yoktur. Sadece standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması yeterlidir (5, 13, 50). Hastalık derideki lezyonlara direkt temasla bulaşabileceği için standart korunma önlemlerine ek olarak rutin temas korunma önlemleri alınmalıdır (3, 10, 51). Ancak, çok az sayıda mikroorganizma ile hastalık bulaşabileceği için laboratuvarın uyarılması ve önlem alınarak çalışılması gereklidir (26, 29).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon : Bakteri ısı, güneş ışını ve dezenfektanlara duyarlıdır (4). Arındırma işlemini sabunlu su ile yapılabilir. Ortam temizliğinde ve arındırılmasında, %5 NaOCl kullanılması yeterlidir. Ancak, hassas yüzeylere 1:10 oranında sulandırılmış NaOCl uygulanmalıdır. NaOCl'nin korazif etki gösterebileceği yüzeylerde, kısa süreli uygulamanın arkasından %70'lik alkol kullanılması, hem korazif etkiyi önleyecek, hem de etkinliğini artıracaktır (5, 26, 50). Dezenfeksiyon işlemi için aerosolizasyondan kaçınmak koşulu ile kuaternal NH_4 bileşikleri de kullanılabilir (26).

d) Defin işlemleri : Tularemiden kaybedilen hastaların cenaze işlemlerinde özel önlem alınmasına gerek yoktur. Ancak otopside mikroorganizmaların inhalas-yonuna yol açabilecek, kemik kesimi gibi işlemlerden uzak durulmalı ve kullanılan tüm malzemeler otoklavlanmalıdır. Hasta tarafından kullanılan çarşaf, pike gibi sarf malzemelerin temizliğinde standart yöntemlerin kullanılması yeterlidir (3, 5, 10, 25).

SONUÇ

Biyolojik silah ajanlarıyla oluşan enfeksiyonlar çoğunlukla günümüzde nadir görüldüğü için klinik tanı konulamamakta yada geç konulmaktadır. Biyolojik saldırılar için ana korunma önlemi bu etkenlere karşı hazırlıklı olma durumunun sağlanmasıdır. Biyolojik saldırılarda kullanılabilecek etkenlerle oluşabilecek hastalıklara yönelik olarak ulusal ve bölgesel düzeyde sürveyans sisteminin oluşturulması, potansiyel biyolojik silah ajanlarına yönelik vaka tanımlarının hazırlanması, indeks olguların erken tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Bu amaçla, kitle imha silahlarına karşı plan ve protokoller geliştirilmeli (hastanelerin acil durum planlarının yeni gelişmelere uygun olarak yenilenmesi, acil servis önü arındırma sistemlerinin kurulması, hastaların ve şüpheli temaslıların izolasyonu veya karantina uygulanmasına yönelik planlama, kemoproflaksi, aşı, otopsi ve diğer koruyucu önlemler vb) ve sağlık personelinin sürekli eğitimi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak biyolojik silah ajanlarının hızlı ve doğru tanımlanması için yüksek kapasiteli, gelişmiş bir ulusal referans laboratuvarının kurulması ve ulusal laboratuvarların tanı olanaklarına göre kategorize edileceği bir laboratuvar ağının oluşturulması biyoterör ve doğal yollarla gelişen salgınların daha erken saptanmasını ve hızla kontrol alınmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Von Lubitz KJE Dag. Bioterrorism: Field Guide to Disease Identification and Initial Patient Management. Taylor & Francis 2005.

2. Anonymous. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. MMWR. 2000; 49: RR-4.

3. Henderson A, Inglesby V, O'Toole T. Bioterrorism Guidelines for Medical and Public Health Management. VA, USA: ASM press, 2002.
4. Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. Eds: Kraus H et al. 3rd ed. VA, USA: ASM press, 2003.
5. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. In: Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1997; part I, vol 3: 603-76.
6. World Health Organization. Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals. Emerging and other communicable diseases, surveillance and control, 3rded. Geneva: WHO,1998.
7. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al. Anthrax. N Engl J Med 1999; 341: 815–26.
8. Bioterrorism. In:Isenberg HD Chief Ed. Clinical Microbiology Procedures Handbook Vol 3. 2 nd ed. Washington DC: ASM Press, 2004 : 16.1-16.8
9. Spencer RC. Bacillus anthtracis. J Clin Path 2003; 56(3):182-7.
10. Bacterial Agents. In: USAMRIID's Medical Management of Biological Causalties Handbook. Eds: Darling RG, Woods Jon B. 5th ed. Department of Defense 2004: 16-52.
11. Kyriacou DN, Adamski A, Khardori N.Anthrax: from antiquity and obscurity to a front-runner in bioterrorism. Infect Dis Clin North Am. 2006; 20(2): 227-51.
12. Whitby M, Ruff TA, Street AC, Fenner F. Biological agents as weapons 2: anthrax and plague. MJA 2002; 176 (12): 605-8.
13. WHO guidance. Public health response to biological and chemical weapons. Annex 3.2: Bacteria. 2004.
14. Hanna P. Anthrax pathogenesis, and host response. Curr Top Microbiol Immunol 1998; 225:13–35.
15. White SM. Chemical and biological weapons. Implications for anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth. 2002; 89(2): 306-24.
16. Lietenberg M. Biological weapons in the twentieth century: a review and analysis. Crit Rev Microbiol 2001; 27(4): 267-320.
17. Bush LM, Abrams BH, Beall A, et al. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. N Engl J Med 2001; 345: 1607–10.
18. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States.Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec; 7(6): 933-44.
19. Franz DR, Jahrling PB, McClain DJ et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. Clin Lab Med. 2001 Sep; 21(3): 435-73.
20. Swartz M. N. Current Concepts: Recognition and Management of Anthrax —An Update. N Engl J Med 2001; 345: 1621-6.
21. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of anthrax and bioterrorism-related anthrax. Euro Surveill. 2004; 9(12): E3-4.
22. Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, et al. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis and management. Chest 1999; 116: 1369–76.
23. Daya M, Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. Crit Care Clin. 2005; 21(4): 747-63.
24. Anonymous. Recognition of Illness Associated with the Intentional Release of a Biologic Agent. MMWR 2001; 50(41): 893-7.
25. Cunha BA. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 489-503.
26. Nulens E, Voss A. Laboratory diagnosis and biosafety issues of biological warfare agents. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 455-66.
27. Wolfgang F, Klietmann, Kathryn L. Ruoff. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 364-381.
28. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. Am J Med Sci. 2002; 323(6): 299-315.
29. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. J Histochem Cytochem. 2006; 54(1): 3-11.
30. Broussard LA. Biological agents: weapons of warfare and bioterrorism. Mol Diagn 2001; 6: 323–33.
31. Heller MB, Bunning ML, France ME et al. Laboratory response to anthrax bioterrorism, New York City, 2001. Emerg Infect Dis. 2002; 8(10): 1096-102.

32. Firmani MA, Broussard LA. Molecular diagnostic techniques for use in response to bioterrorism. Expert Rev Mol Diagn. 2003 Sep; 3(5): 605-16.
33. Susan WJ, Michael ED, Stephen CF, Richard S, Crawford R. DNA Assays for Detection, Identification, and Individualization of Select Agent Microorganisms. CMJ 2005; 46: 522-9.
34. Higgins JA, MS İbrahim, Knauert FK et al. Sensitive and Rapid Identification of Biological Threat Agents. Ann. N.Y. Acad. Sci 1999; 894: 130-148.
35. Bryskier A. Bacillus anthracis and antibacterial agents. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 467-78.
36. Wiener SL: Strategies for the prevention of succesful biological warfare aerosol attack. Military Medicine, 1996; 161(5): 251-6.
37. Titball RW, Williamson ED. Vaccine development for potential bioterrorism agents. Curr Drug Targets Infect Disord. 2003; 3(3): 255-62.
38. World Health Organization. Plaque manual. Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. 3rd Ed. WHO, 1998.
39. Perry RD, Fetherston JD. Yersinia pestis-etiologic agent of plague. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(1): 35-66.
40. Titball RW, Hill J, Lawton DG, Brown KA. Yersinia pestis and plague.Biochem Soc Trans. 2003; 31(Pt 1): 104-7.
41. Rollins SE, Rollins SM, Ryan ET. Yersinia pestis and the plague. Am J Clin Pathol. 2003 Jun;119 Suppl: 78-85.
42. Human plague in 1997. Weekly Epidemiol Rec 1999; 41: 340-4.
43. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of plague and bioterrorism-related plague. Euro Surveill. 2004; 9(12): E5-6.
44. Zhou D, Han Y, Yang R. Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. Microbes Infect. 2006; 8(1): 273-84.
45. Titball RW, Williamson ED. Yersinia pestis (plague) vaccines. Expert Opin Biol Ther. 2004; 4(6): 965-73.
46. Jarrett CO, Sebbane F, Adamovicz JJ, Andrews GP, Hinnebusch BJ. Flea-borne transmission model to evaluate vaccine efficacy against naturally acquired bubonic plague. Infect. Immun. 2004; 72(4): 2052-56.
47. Choi E. Tularemia and Q fever. Med Clin North Am ; 86(2): 393-416.
48. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002; 15(4): 631-46.
49. Oyston PC, Sjostedt A, Titball RW. Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in Francisella tularensis. Nat Rev Microbiol. 2004 Dec;2(12):967-78.
50. Cronquist SD. Tularemia: the disease and the weapon. Dermatol Clin. 2004; 22(3): 313-20.
51. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. Euro Surveill. 2004; 9(12): E9-10.
52. Atkins H, Dassa E, Walker N et al. The identification and evaluation of ATP binding cassette systems in the intracellular bacterium Francisella tularensis. Res Microbiol 2006; 157 (6): 593-604.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 47 - 66
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK BAKTERİLER: "Kategori B ajanlar"

Selçuk KILIÇ[1] Cahit BABÜR[1]

ÖZET

Orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile sürveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) olarak sınıflandırılmışlardır. Kategori B içinde çok sayıda bakteri, virüs, protozoon ve toksin yer almaktadır. Bu derlemede Kategori B'de yer alan bakteriyel ajanlardan *Burkholderia mallei* (Ruam-Glanders) ve *Burkholderia pseudomallei* (Melioidoz), *Coxiella burnetii* (Q ateşi), *Brucella sp.* ve *Chlamydophila psittaci* ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bakteri, Biyolojik silah, Ruam, Melioidoz, Q ateşi, Bruselloz, Psitacosis

BACTERIA AS AGENTS OF BIOLOGICAL WEAPONS: "Category B agents"

SUMMARY

Agents that are modarately easy to transmite, cause modarate morbidity rates and low mortality rates, and require specific enchancements of diagnostic capacity and surveillance system have been classified as second highest priority agents (Category B) by CDC. Category B includes a wide variety of bacteria, virus, protozoa, and toxin. In this review, bacterial agents classified in Category B, *Burkholderia mallei* (Glanders) and *Burkholderia pseudomallei* (Melioidosis), *Coxeilla burnetii* (Q fever), *Brucella sp.* and *Chlamydophila psittaci* (Psitacosis) were discussed in detail.

Key Words: Bacterium, Biowarfare agents, Glanders, Melioidosis, Q fever, Brucellosis, Psittacosis

GİRİŞ

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan mikroorganizma ve toksinlerin listesi her geçen gün daha da kalabalıklaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yapılmış biyolojik silahlar sınıflandırması, bu ajanların etkileri (hastalık ve ölüme neden olma, klinik tablonun şiddeti vb.), kolay elde edilebilirliği ve üretilme olasılığı, kullanım yolu (aerosol veya su-gıda kaynaklı yada vektörler aracılığı ile), geçmişte kullanılıp kullanılmadığı, klinik ve laboratuvar tanı kriterleri ve olanakları, toplumun etkene duyarlılığı, tedavi ve aşısı bulunup bulunmadığı gibi faktörlere göz önüne alınarak hazırlanmıştır (1, 2).

Orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile sürveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Bu derlemede, Kategori B' de yer alan bakteriyel ajanlardan aerosol yolla bulaşan *Burkholderia mallei* (ruam-glanders) *Burkholderia pseudomallei* (melioidoz), *Coxiella burnetii* (Q fever), *Brucella sp.* ve *Chlamydophila psittaci* (psittakoz-ornithoz) ele alınacaktır.

[1] Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hast. Arş. Müd., Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Selçuk KILIÇ, R.S.Hıfzıssıhha Merk.Başk.,Salgın Hast.Arş.Müd., Bakteriyel Zoonozlar Araş.Lab.Cemal Gürsel Cad. No:18, Sıhhiye - Ankara
Tel: +90 312 458 21 69 Fax: +90 312 458 24 08 e-posta: selcuk.kilic@rshm.gov.tr

Tablo 1. Kategori B'de yer alan potansiyel biyolojik silah ajanları (1)

Bakteri	Virüs	Protozoa	Toksin
Brucella sp. (Brucellosis)	Alfavirüs	*Cryptosporidium parvum*	*Clostridium perfringens*
Burkholderia pseudomallei (Melioidoz) ve	Venezuelan equine ensefaliti	*Cyclospora cayetanensis*	Epsilon toxin
B.mallei (Ruam-glanders)	Eastern equine ensefalit	*Giardia lamblia*	Risin toxin
Chlamydia psittaci (psittakoz)	Western equine ensefalit	*Entamoeba histolytica*	*Staphylococcus* enterotoxin B
Coxiella burnetii (Q fever)	Bunyavirüs	*Toxoplasma*	
Rickettsia prowazekii (tifüs)	LaCrosse	*Microsporidia*	
	Kaliforniya ensefaliti		
	Flavivirüs		
	West Nile virüs		
	Japanese ensefaliti virüs		
	Kyasanur Forest virüs		
Su-Gıda patojenleri			
Escherichia coli	Noroviruses		
Patojenik vibriolar	Hepatitis A virüs		
Shigella sp.			
Salmonella sp.			
Listeria monocytogenes			
Campylobacter jejuni			
Yersinia enterocolitica			

RUAM ve MELIOIDOZ

Ruam (Glanders) ve melioidoz, *Burkholderia mallei* ve *Burkholderia pseudomallei* tarafından oluşturulan enfeksiyon hastalıklarıdır (2). Ruam, esas olarak tek tırnaklı hayvanların (at, eşek, katır, deve gibi) hastalığıdır ve nadir olarak diğer evcil/vahşi hayvanlar ile insanlarda da görülür. Melioidozis etkeni *Burkholderia pseudomallei* ise doğal bir saprofit olarak yaygın şekilde toprakta, durgun sularda ve pirinç üretiminin yapıldığı alanlarda bulunur (2, 3).

Ruam ve melioidoz etkenleri, kontamine toprak ve sudan direkt deri temasıyla veya sindirim sistemine geçişle bulaşırlar ve benzer klinik tabloya neden olurlar (3, 4).

B.mallei, I. ve II. Dünya Savaşları'nda süvari birliklerinin savaş dışı bırakılması için kullanılmıştır. Günümüzde bu ajanların biyolojik silah olarak kullanımı ile ilgili olarak detaylı bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, bir dönem üzerinde çalışılması, kolay üretilebilmesi, yaygın olmaması ve inhalasyon ile alındığında mortalite ve morbiditesinin yüksekliği gibi özelliklere sahip bulunmaları bu ajanların dikkate alınmalarına neden olmaktadır (2, 5).

A- Mikrobiyolojik Ozellikleri

Eskiden *Pseudomonas* rRNA homoloji grup II'de yer alan *B.mallei* ve *B.pseudomallei* günümüzde *Burkholderia-Pseudomallei* genusunda yer almaktadır (6). Bu bakteriler küçük, aerobik, kapsülsüz, spor oluşturmayan Gram negatif düz veya hafifçe kıvrık basil morfolojisindedirler ve tekrarlayan pasajlarda filamentöz, bazen dallanma gösteren pleomorfik şekiller gösterirler (7).

Burkolderia sp. metabolik olarak non-fermenterdir. *B.mallei*, metilen mavisi ve Wright boyası ile bipolar boyanma özelliği gösterir. *B.pseudomallei* polar flagella ile hareketli iken, *B.mallei* ise hareketsizdir (6-8).

Her iki bakteride 4-42°C arasında üreyebilmektedir. İlk izolasyonlarda rutin besiyerlerinde yavaş ve zayıf olarak ürerler. Besiyerine gliserin eklenmesi üremeyi artırır. *B.mallei* gliserol içeren beyin kalp infüzyon (BHI) agarda kolaylıkla üreyebilir ve 48 saatlik inkübasyonu takiben, sarımsı renkli, küçük, yuvarlak, yarı saydam koloniler oluşturur. *B.pseudomallei*; kanlı ve McConkey Agar (MAC)'da üreyebilir (8, 9). *B.pseudomallei* kültürleri karakteristik olarak

toprak/üzüm kokuludur. Kültürlerde S tipi ve buruşuk koloniler bir arada görülür.

B- Dayanıklılık

B.mallei ve *B.pseudomallei*, ısı, UV, NaOCl ve fenol gibi kimyasal dezenfektanlara oldukça duyarlıdır. *B.mallei*, 55°C'de ve *B.pseudomallei* 74°C'de 10 dakika içinde ölür. Benzalkonyum klorid, iyodin, civa klorid, potasyum permanganat, %1 NaOCl, % 2glutaraldehid, 70% etanol ve fenol bileşikleri 15-30 dakika içinde her iki bakteriyi de öldürür (5, 8-10).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Ruam, primer olarak atları etkileyen bir enfeksiyondur ve at dışında eşek, katır, deve gibi diğer tek tırnaklı binek hayvanlarında da görülür. Nadiren koyun, keçi, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da, enfekte hayvanlarla yakın temas (inhalasyon) veya bu hayvanların etlerinin yenmesiyle bulaşma olabilir (2, 3). Hastalık binek hayvanlarında pnömoni veya subkutan süpüratif nodüller ve lenfanjit şeklinde görülmektedir. Enfekte hayvanların nazal sekres-yonları, ülseratif lezyonları, pü ve mukusu çok sayıda bakteri içermektedir. Hastalık primer olarak, enfekte hayvanlarla temas sonucunda insana bulaşmaktadır. Bakteri, hayvanların kesilmesi ve yüzülmesi sırasında müköz membranlar veya derideki kesiklerden konağa girer. Aerosol yolla oldukça bulaşıcıdır. Hamsterlerde yapılan çalışmalarda, 1-10 mikroorganizmanın inhalasyonla alınmasının hastalık tablosunu oluşturmak için yeterli olduğu saptanmıştır (3-7).

Oldukça nadir görülen bir enfeksiyon olan ruam'ın, Afrika, Asya (Moğolistan, Çin, Hindistan, Filipinler, Endonezya)'da, özellikle İran ve Irak olmak üzere Orta Doğu'da, Orta ve Güney Amerika'da endemik olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizden sadece bir olgu bildirilmiştir (3). Enfekte hayvanlardan insanlara bulaşmasının neden bu kadar az olduğu konusu henüz aydınlatılamamıştır (11). Ruam için laboratuvar çalışanları, hasta ile direkt teması edenler, veterinerler, at bakıcıları, mezbaha çalışanları ile hayvan yetiştiricileri gibi enfekte hayvanlar ile uzun süreli teması olanlar risk grubunda yer almaktadırlar (6, 7). Bugüne kadar insanlarda herhangi bir epidemi tanımlanmamıştır (3). Ruam'ın insandan insana geçişiyle ilgili az sayıda olgu bildirilmiş olup, bugüne kadar cinsel yolla bulaşma öyküsü olan iki olgu saptanmıştır. Bu şekilde insandan insana geçiş tek bir biyolojik atağın devam eden epidemilere neden olabileceğini düşündürmektedir (6-10). *B.mallei*, sadece hasta hayvanlarda bulunmasıyla, saprofitik ajan olarak toprakta veya suda bulunan *B.pseudomallei*'den ayrılmaktadır (3, 6, 8, 11).

Melioidoz, Güney Doğu Asya ve Avustralya'nın kuzey doğu bölgesinde endemiktir. Mikroorganizmanın toprak ve suda yaygın olarak bulunduğu Afrika, Güney Pasifik, Hindistan, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika'dan olgular bildirilmiştir (2,12). Enfeksiyon, kontamine toprak ve suyun hasarlı deri, göz, burun gibi mukozal yüzeylere direk temasla veya kontamine su ve tozların oral yolla alınmasıyla gelişir.

Melioidozis etkeni *B.pseudomallei* doğal bir saprofit olarak toprakta, yüzey sularında, nehirler, bataklık ve pirinç üretiminin yapıldığı alanlarda yaygın şekilde bulunur. Hastalığın en sık görüldüğü Tayland'da toplum kaynaklı sepsislerin %19'undan sorumlu olduğu ve alınan idrar örneklerinin yarısından bu mikroorganizmanın izole edildiği bildirilmiştir. Hastalık Tayland dışında oldukça nadirdir (3, 6-8, 11).

B.pseudomallei koyun, keçi, domuz, at ve foklarda hastalık etkeni olarak karşımıza çıkarken, kedi, sığır ve kemiricilerde nadiren patojen olarak saptanmaktadır. İnsanlarla yakın ilişki içerisinde bulunan veya besin zinciri içerisinde yer alan hayvanlarda hastalık etkeni olmasına rağmen, hastalığın insanlara geçişinde fazla rol almazlar (6, 7). İnsanlara bulaş yolu tam olarak anlaşılamamış ise de yapılan çalışmalar insanların hastalığı daha ziyade bütünlüğü bozulmuş deri veya inhalasyon yoluyla aldıklarını göstermektedir. Bugün itibariyle literatürde insandan insana bulaşmanın gösterildiği yalnız iki vaka bulunmaktadır (3, 5, 7, 10, 11).

D- Patogenez

Genellikle oksidaz pozitif ve katalaz negatifler *B.mallei* ve *B.pseudomallei*, *Pseudomonas sp.* gibi patogenezde önemli rol oynayan piyosiyanin, lesitinaz, kollejenaz, lipaz ve hemolizin gibi ekzotoksinleri vardır (3, 4, 8, 9).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Geçmişte ruam ve melioidoz'un biyolojik silah olarak geliştirilmesine yönelik çalışmalar birkaç ülke tarafından yürütülmüştür (2). Ruam'ın I. ve II. Dünya Savaşı'nda kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır. I.Dünya Savaşı'nda *B.mallei*, müttefik kuvvetler tarafından Doğu Cephesi'nde Rus atları ve katırlarına yönelik olarak kullanmış ve savaşın gidişatı üzerinde etkili olmuştur. Konvoyların hareketi için katırlara ve topların hareketi için atlara bağımlı olan Rus Kuvvetleri'nin hareket kabiliyeti ortadan kaldırılmıştır. Bu biyolojik saldırılardan sonra Rusya'da insan vakalarında da artış görülmüştür (5, 12). II. Dünya Savaşı sırasında Japonlar, Çin'deki Pinfang Enstitüsü'nde hayvan ve insanlar üzerinde B.mallei ile denemeler yapmışlardır. ABD, 1943-1944 arasında biyolojik silah olarak organizma ile ilgilenmiş, ancak resmi verilerine göre silah haline getirilmemiştir. Eski Sovyetler Birliği'nin *B.mallei*'yi II. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında biyolojik silah olarak geliştirdiği bilinmektedir. Fakat, günümüzdeki durumu hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. *B.pseudomallei* üzerinde çalışılmasına rağmen, biyolojik silah olarak hiç kullanılmamıştır (5, 8, 10,12).

Laboratuvarda aerosolizasyon sonucu gelişen birkaç insan olgusu bildirilmiştir. ABD'de 50 yıl sonra görülen ilk olgu Askeri Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı'ndandır (10). Laboratuvar kaynaklı aerosolizasyonun atak hızı %46 gibi oldukça yüksek bir orandır. *Burkholderia sp.*'nin solunum yolu ile enfektif dozunun çok düşük olması, biyolojik silah olarak aerosol yolla kullanılma olasılığını güçlendirmektedir (10, 13).

Ruam ve melioidoz, insanlarda oldukça nadir görülmelerine karşın, kolay üretilebilmeleri, aerosol yolla yayılımlarının mümkün olması, inhalasyon yolu ile mortalite ve morbiditelerinin oldukça yüksek olması (tedavisiz fatal seyirli), aşılarının bulunmaması ve geçmişte kullanılmış olması nedeniyle CDC tarafından potansiyel biyolojik silahların yer aldığı Kategori B'de sınıflandırılmıştır (2, 5, 10, 11).

Vietnam Savaşı'ndan dönen Amerikan Askerleri'nin 343'ünde hastalığın tespit edilmesi ve 36'sının tedaviye rağmen ölmesi üzerine biyolojik silah olarak etkili olabileceği düşünülerek üretim çalışmaları yapılmıştır. Bununla beraber *B.pseudomallei*'nin ABD'de hiç silah haline getirilmediği resmi olarak belirtilmektedir (5, 8). Ancak eski Sovyetler Birliği'nde etkili bir biyolojik silah olarak üretildiği ve denemelerinin yapıldığı da bilinmektedir. Bu ajanlar savaşlarda süvari birliklerinin ve diğer hayvanların kullanımının azalmasıyla birlikte biyolojik silah olarak önemini kaybetmişse de günümüzde biyolojik silah olarak bazı grupların elinde bulunabileceği de göz ardı edilmemelidir (2, 6, 8, 11).

F- Klinik

Ruam ve melioidoz'un genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Melioidoz'un kliniği net bir sınıflamaya olanak vermeyecek kadar çeşitlidir. Semptomlar etkenin konağa giriş yerine bağlıdır ve klinik bulgular akut, subakut veya kronik formda gelişebilir. Ancak hastalık bir formdan diğer forma dönüşebilir veya kronik tekrarlayıcı bir seyir gösterebilir (2, 3, 6, 8). İnkübasyon süresi net olarak belirlenmiş değildir (3). Deri yolu ile etken konağa girdiğinde iki gün ve laboratuvar ortamındaki kaza sonucunda üç gün içerisinde semptomlar açığa çıkmaktadır. Ancak yıllar sonra da hastalık bulgularının ortaya çıktığı vakalar da tanımlanmıştır. Bir vakada 26 yıllık latent süreyi takiben enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (6, 7, 10, 11).Genel olarak dört klinik form tanımlanmıştır (3, 5- 8, 11);

a) Akut lokalize süpüratif enfeksiyon: Sıklıkla deri bütünlüğünün bozulmasını takiben inokülasyonun gerçekleşmesi ile enfeksiyon ortaya çıkar. Akut lenfanjit ve nodül oluşumu dikkat çeker, lenfadenit gelişebilir. Eşlik eden ateş ve sistemik bulgu olarak halsizlik mevcuttur, hızla septik forma dönebilir.

b) Akut pulmoner enfeksiyon: Hastalığın en sık görülen klinik formudur. İnhalasyonla gelişen primer pnomöni şeklinde olabileceği gibi, septik formu takiben hematojen yayılım ile de gelişebilir. Hafif bronşiolitten, hızlı progresyon gösteren nekrotizan pnömoniye kadar değişen şekillerde görülebilir. Titremenin eşlik ettiği ateş, hastaların çoğunda vardır ve klinik tabloya sıklıkla göğüs ağrısı eklenir. Takipne yanısıra kuru veya prodüktif (eşlik ederse, balgam pürülan veya kanlı olabilir) öksürük görülebilir. Genellikle *B.pseudomallei*'ye bağlı pnömoni üst lobları tutar. Akciğer grafisinde konsolidasyon saptanır ve sıklıkla kavitasyon gelişir.

c) Akut septik enfeksiyon: Klinik bulgular, septik şok şeklinde aniden ortaya çıkar. Karaciğer, dalak palpe edilebilir, menenjit ve artrit

Tablo 2. Ruam ve melioidoz'un genel özellikleri (3, 5, 8-11)

Klinik Belirtiler
Ruam ve melioidoz benzer klinik sendromlar oluşturmaktadır.
Pulmoner form: Pnömoni, pulmoner abse, plevral efüzyon
Akciğer grafisi: Bronkopnömoni, milier nodüller, infiltratlar, kaviter lezyonlar.
Septisemi: Baş ağrısı, fotofobi, myalji, yüzde kızarıklık, siyanoz, sarılık, deri lezyonları (erithroderma, püstüller ve döküntü), LAP, splenomegali, hepatomegali.
Lokalize enfeksiyon: Deri, beyin visseral abseler, lenfadenit, osteomiyelit, septik artrit, çocuklarda parotid abseleri
Kronik enfeksiyon: Multiple abseler (deri ve yumuşak doku), iç organlarda
Tanı
• Balgam, idrar, kan, pürülan materyal ve yara kültürlerinden bakterinin izolasyonu,
• Serolojik testler
Tedavi
• Klinik gelişme gözlenene kadar IV karbapenem veya seftazidim
• Doksisiklin + TMP-SMX, PO 20 hafta kadar
• Amoksisilin-klavulanat yada siproflaksasin PO 20 hafta kadar
Proflaksi
İnsanlar için aşısı yoktur.
Temas sonrası: TMP-SMX (hayvan deneylerine dayanarak)

klinik tabloya eklenebilir. Hematojen yayılıma bağlı olarak akciğer grafisinde 0.5-1 cm'lik nodüller görülebilir. Klinik, tedavinin etki edemeyeceği kadar hızlı seyreder ve hastaların %90'ından fazlasında 24-48 saat içerisinde ölümle sonuçlanır.

d) Kronik süpüratif enfeksiyon: Bazı hastalarda, deride, santral sinir sisteminde, akciğerlerde ve miyokardiyumda sekonder abse gelişimi tespit edilir. Ayrıca bu hastalarda lenf nodları ve kemikler de etkilenir.

Hastalık yıllar sonra reaktivasyon gösterebilir. İnsandan insana geçiş son derece nadirdir (3, 5, 8).

Ruam'da da etkenin konağa giriş yerine göre melioidoza benzer klinik tablo gelişir. Ruam temel olarak, püstüler deri lezyonları, lenfadenit, multiple abseler, solunum yollarında nekroz, pnömoni veya sepsis ile karakterize akut veya kronik seyirli bir hastalıktır (3-6). Açık cilt yaralarından bulaş olduğunda genellikle 2-5 günlük inkübasyon süresini takiben o bölgede subkütan nodül ve lenfajit gelişir. İnhalasyonla bulaşmanın gerçekleştiği durumlarda ise sıklıkla 1-5 gün içinde pnömoni ve sepsis gelişir. Akciğer tutulumu genellikle 7-10 gün içinde ölüm ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen akut ruam olgularında fatalite %100 iken, kronik olgularda %50'dir (2, 3, 5-8, 10, 11) .

G- Tanı

Ruam ve melioidoz tanısı için en önemli nokta hastalığın akla getirilmesidir. Ateşli solunum yolu hastalığı, deri veya derialtı püstüller, nekrotik lezyonlu olgular ile tüberküloz benzeri akciğer infiltrasyonu varlığında Ruam düşünülmelidir (3, 8, 11).

Nadir görülen bir enfeksiyon olduğu için vaka tanımı yapılmalıdır (Tablo 3). Zaman ve yer açısından ilişkili iki veya daha fazla ruam/melioidoz şüpheli vakanın varlığı endemik bölgeye seyahat veya herhangi bir mesleki temas öyküsü olmayan tek doğrulanmış vakanın varlığı biyolojik bir saldırı olduğunu göstermektedir (5, 8).

Ruam tanısına yönelik olarak püstül, pü, nazal sekresyon ve balgam gibi klinik örneklerin mikroskopik incelemesi, kültür ve hayvan inokülasyonları yapılabilir (3, 5, 7). Klinik örneklerden

yapılan Gram boyamalarda da, Gram negatif bipolar bakterilerin görülmesi ile birlikte biyolojik saldırı ihtimali varsa Ruam'ı akla getirmelidir. Kesin tanı örneklerden bakterinin izolasyonu ile konulmaktadır (14-18). Kültür yapılamıyorsa serolojik testler tanıya yardımcıdır. *B.mallei*'ye karşı gelişen hastalığın 7.-10. günlerinden itibaren pozitifleşmeye başlar ve aglütinasyon, kompleman fiksasyon (CF) veya ELISA yöntemiyle gösterilebilir. En duyarlı yöntem CF testidir ve (CF) ≥1:20 titreler pozitif olarak kabul edilmektedir. Olası vakalarda tek bir serum örneğinde aglütinasyon testinde ≥1:400 titre saptanması tanıyı destekler (8, 18).

Tablo 3. Ruam ve melioidozun vaka tanımı (8)

Olası Vaka
Önceden sağlıklı olan bir bireyde; • Açıklanamayan şiddetli ateşli hastalık veya ateşli hastalığa bağlı ölüm, • Açıklanamayan şiddetli solunum yolu hastalığ, • Altta yatan bir hastalık olmaksızın açıklanamayan şiddetli sepsis veya solunum yetmezliğinin gelişimi, • Bilinmeyen Gram-negatif bakteriye bağlı şiddetli sepsis, • Klinik olarak epidemiyolojik özelliği uyan ve en azından bir laboratuar test sonucu pozitif olan vaka,
Doğrulanmış Vaka
• Klinik olarak ruam veya melioidoz ile uyumlu ve bir veya daha fazla patolojik örnekte kesin pozitif sonuç alınmış olgu

Melioidoz için, eksudanın mikroskopik incelemesinde küçük, düzensiz ve bipolar boyanan Gram negatif basiller görülmesi ve bakterinin MAC agar gibi genel kullanım besiyerlerinden izole edilmesiyle kesin tanı konulur (3, 8, 17). Boğaz, rektum ve balgam gibi floralı ortamlardan bakteriyi izole etmek için, kristal moru ve gentamisin içeren Ashdown besiyerine ekim yapılmalıdır. İzolasyon oranını artırmak için kolitsin içeren Ashdown buyyonu ile ön zenginleştirme yapılabilir (3, 9). Akut ve konvelasan serum örneklerinde aglutinasyon, indirek hemaglutinasyon (IHA) ve ELISA gibi serolojik yöntemler ile dört kat antikor titre artışının gösterilmesi tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur. Endemik olmayan bölgedeki olası bir vakadan alınan tek serum örneğinde dahi aglutinasyon testinde ≥1:160 titre saptanması tanı koydurucudur (3, 6, 8, 17, 18).

H- Tedavi

Ruam, insanlarda fazla görülmeyen bir enfeksiyon olduğu için tedavi deneyimi çok azdır. Genel olarak ilk iki hafta parenteral tedaviden sonra duyarlı olduğu antibiyotik ile peroral (PO) uygulamaya geçilmesi önerilmektedir. Tedavide doksisiklin, kloramfenikol kinolonlar, seftazidim, imipenem ve trimetoprim-sülfa-metaksazol (TMP/SMX) tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Son yıllarda seftazidim, imipenem veya TMP-SMX'in 30 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Alternatif olarak sülfadiazin (3 hafta süreyle) kullanılabilir. Abseler cerrahi olarak drene edilmelidir (2, 3, 5, 6, 8).

Melioidoz'un tedavisi, uzun süreli (6-12 ay) ve yüksek doz antibiyotik tedavisi ile abselerin cerrahi olarak drene edilmesine dayanmaktadır (3). Tedavi sırasında direnç kazanma oranı yüksek olduğundan en az 30 gün süreli kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir (3, 6, 7, 8). Ağır klinik tablolarda ve sepsis formunda, klinik gelişme görülene kadar tedaviye seftazidim veya imipenem ile başlanması sonra oral yolla TMP-SMX veya amoksilin-klavulanat (AMC) yada tetrasiklin ile idame tedavisi şeklinde devam edilmesi önerilmektedir. Son yıllarda TMP-SMX'e karşı direnç arttığı için bu antibiyotik yerine AMC veya tetrasiklinin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (8, 11). Lokalize hastalıklarda ve hafif sistemik bulguların varlığında ikili tedavinin 30 gün sürdürülmesi ve sonrasında AMC veya TMP-SMX ile tedavinin 60-150 güne tamamlanmasının uygun olacağı bildirilmiştir. (3) Akciğer dışı süpüratif lezyonu olan olgularda tedavi süresi 6-12 aya kadar uzatılmaktadır. *In-vitro* çalışmalarda etkili olan doksisiklin, rifampin ve siprofloksasinin de tedavide faydalı olduğu saptanmıştır. Ancak, klinik izolatların duyarlılık sonuçlarına göre hareket edilmesi tedavinin başarısı açısından daha uygun olacaktır (3, 5, 8, 10, 11).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoprofilaksi: Ruam ve melioidoz'a karşı insanlarda kullanılabilecek herhangi bir aşı bulunmamaktadır. Ruam için olası temas veya biyolojik saldırı ihtimalinde TMP-SMX ile kemoprofilaksisi denenebilir (9, 11, 17).

b) İzolasyon ve karantina: Normal şartlarda kişiden kişiye bulaşma riski çok düşüktür, ancak enfekte klinik veya hayvansal örneklerle yoğun temas sonrası hastalığın görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların izole edilmesi gereklidir. Hasta ile ilgilenen sağlık personeli için solunum ve temas bulaşına yönelik korunma önlemleri uygulanmalıdır (5, 8, 11, 15).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Hasta çıkartıları ve sekresyonu ile kontamine olan malzemeler ve dayanıklı yüzeyler için %5'lik NaOCl, hassas yüzeyler ile insanlardaki arındırma işlemi için %0.5 NaOCl kullanılabilir (5, 6, 9).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside kişisel koruyucu kıyafet, gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalı ve otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler otolavlanmalıdır (5).

Q ATEŞİ

Q humması *Coxiella burnetii*'nin oluşturduğu ve tüm dünyada yaygın olarak görülen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır (19). Q ateşi terimi ilk olarak 1935 yılında Avustralya'nın Queensland Kenti'nde bulunan mezbaha çalışanlarında ortaya çıkan ateşli bir hastalığı tanımlamak için Derrick tarafından ileri sürülmüştür. Daha önce bilinen hastalıklar ile klinik benzerlik göstermediği için bu hastalığa Query (soru, bilinmeyen) kelimesinden esinlenerek Q ateşi adı verilmiştir. Q ateşi, asemptomatik hastalıktan meningoensefalit, miyokardit veya perikardit gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişen klinik tablolar ile ortaya çıkabilmektedir (2-4, 14, 15,19-24).

C.burnetii'nin infektif dozunun sadece bir bakteri ile hastalığa neden olabilecek kadar düşük olması, genetik manipülasyonla virülans kazandırılma olasılığının bulunması ve aerosol yoldan kullanılabilmesi nedeniyle son yıllarda biyolojik silah olarak önemi artmıştır (2, 21, 22).

A- Mikrobiyolojik özellikleri

C.burnetii zorunlu intrasellüler, küçük (ortalama 0.2-0.4 x 0.4-1.0ìm), pleomorfik, hareketsiz ve kapsülsüz bir bakteridir (19). Hücre duvar yapısı Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan, proteinler ve lipopolisakkaritten (LPS) oluşmaktadır. Gram-negatif bakterilerinkine benzer dış membrana sahip olmalarına rağmen Gram boyama ile değil Castaneda ve Gimenez boyası ile boyanırlar (3, 19, 21). Hücre duvar yapısı her biri 6.5 nm kalınlığında olan iki membran ve bu katmanlar arasında elektron yoğun bir tabakadan oluşmaktadır (19, 20, 23).

C.burnetii zorunlu hücre içi paraziti olduğundan in-vitro ortamlarda üretilemez. Makrofaj benzeri tümör hücreleri, fare embriyonu fibroblast hücreleri (L929 hücre dizisi), vero ve insan embriyonik akciğer fibroblast gibi hücre serileri, kene doku kültürleri ya da embriyonlu yumurta ve laboratuvar hayvanları (fare ile kobay) *C.burnetii*'yi üretmek için kullanılan *in vivo* ortamlardır (19, 21, 23).

C.burnetii konağa bağlı faz varyasyonu geçiren tek mikroorganizmadır. Gram negatif bakterilerde görülen rough (R) ve smooth (S) varyasyonuna benzeyen bu fenomen, temel olarak dış membrandaki lipopolisakkarit'in (LPS) karbonhidrat kompozisyonundaki farklılıktan meydana gelmektedir (19, 20, 25).

C.burnetii insan, hayvan veya artropotlardan izole edildiğinde oldukça enfeksiyöz olan Faz I antijenleri eksprese ederken, düşük enfeksiyözite gösteren Faz II ise sadece hücre kültürleri veya embriyonlu yumurta kültürlerindeki seri pasajlardan sonra Faz I'den gelişmektedir (22, 25).

B- Dayanıklılık

C.burnetii'nin spor benzeri yapısı, güneş ışını, UV, kuruluk, yüksek veya düşük pH gibi çevre şartlarına, amonyum klorit gibi kimyasal ürünlere ve %0.5 NaOCl gibi dezenfektanlara dirençlidir. Formalinin yüksek konsantrasyonlarına (≥%5) uzun süre (24-48 saat) ve %0.4 fenole birkaç gün dayanabilir. Ancak lizol (%1) ve hidrojen peroksite (%5) duyarlıdır (4, 5, 19, 22, 25).

Süt içerisinde uzun süre canlı ve virülan kalabilir. 63-66°C'de 30 dakika uygulanan pastörizasyon işlemine kısmen dirençlidir. Bakteri ancak 72°C'de 15 saniye süreyle uygulanan pastörizasyon işlemiyle ortadan kaldırılabilir. Kuru kene dışkısında 18 ay, kum ve çamur içerisinde 8-9 ay ve çeşme sularında 30-36 ay canlı kalabilir. 15-20°C'de hayvan yün ve postlarında 7-10, soğukta depolanan etlerde bir ay ve 4-6°C'de süt tozunda 40 aydan fazla canlı kalır (10,16) 60°C'de 30-40 dakika yaşamını sürdürebilir (4, 19, 21, 22, 25).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Rickettsiaceae ailesinin bir üyesi olan *C.burnetii*, vahşi ve evcil memeliler, kuşlar ve kene gibi bazı artropodlar olmak üzere geniş bir rezervuar dağılımına sahiptir. Hastalığın insana bulaşmasında en önemli rezervuarlar koyun, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanlarıdır. Diğer doğal rezervuarlar arasında kedi, köpek ve kuşlar da yer almaktadır (3, 20, 24).

Q ateşinin epidemiyolojisinde, *C.burnetii*'nin iki karakteristik özelliği önemlidir. Bunlardan birincisi, spor formasyonu sonucunda çevre şartlarına karşı koyma yeteneği ve diğeri de insanlar için oldukça virulan olmasıdır (Şekil 1). Tek bir bakteri bile insanlarda hastalık oluşturabilir (2, 19, 22, 24).

Rezervuar hayvanlarda hastalık gelişmez ancak genitoüriner sistemine yerleşen bakteri, idrar, dışkı, süt ve plasenta, amniyotik sıvı gibi doğum ürünleriyle dış ortama atılır. Öncelikle enfekte evcil hayvanların doğum ürünleri yüksek konsantrasyonda bakteri (10^9 bakteri/gr) içerdiğinden çevreye bulaşta en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir (3, 19). Etken insanlara; enfekte hayvan sütleriyle oral yoldan, enfekte hayvan atıklarıyla deri-mukozaların direkt teması ve enfekte hayvan dışkısı ve salgılarıyla, kontamine partiküllerin inhalasyonu yoluyla bulaşabilir. En önemli bulaş yolu inhalasyondur (21, 22, 24).

İnsandan insana geçiş nadir olmasına rağmen, doğum sırasında enfekte plasenta ile temas, intradermal inokülasyon, kan transfüzyonu, transplasental geçişle konjenital enfeksiyon, seksüel geçiş ve otopsiyi takiben sporadik Q humması vakaları rapor edilmiştir (19, 20, 24). *C.burnetii*'ye aerosol yolla maruz kalan kişiler diğer bireylere bulaştırma veya organizmanın tekrar aerosolizasyonu için risk taşımazlarsa da (3-5, 21, 22) öksürük ve aksırıkla açığa çıkan partiküllerin inhalasyonu ile insandan insana bulaşma olabileceği bildirilmiştir (19).

D- Patogenez

C.burnetii'nin ana virülans faktörü LPS'dir (25). *C.burnetii*'nin konağa giriş bölgesindeki (solunum yolu ile akciğer veya kene ısırmasıyla deri) lokal savunma reaksiyonları organizmanın eliminasyonunu sağlayamaz. Bakteri konağa giriş yolu nasıl olursa olsun karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve kadın genital organlarına hematojen yolla yayılmaktadır (19). *C.burnetii*'nin akciğer, karaciğer, kemik iliği, dalak ve diğer organlardaki monosit ve makrofajların fagolizozomların da yaşamını sürdürme ve çoğalma yeteneğine sahip olması patogenezinde rol oynayan en önemli virülans faktörüdür (2, 14, 18)

Faz I *C.burnetii,* ökaryotik hücrelerin asidik (pH 4.7-5.2) fagolizozomlarına girer ve burada bulunan bakterisidal toksik faktörlere (asit hidrolaz, defensin) karşın yavaş bir şekilde (8-12 saat) çoğalabilir. *C.burnetii* asidofilik bir bakteridir ve asidik pH'da metabolizması artar. Düşük pH, protein ve nükleik asit sentezlenmesi gibi bakterinin metabolizması için ihtiyaç duyduğu besinlerin alınmasında gereklidir (3,19). Bakteri, enfekte hücrelerde bakterinin vejetatif formu olan large-cell varyant (LCV) ile small-cell varyant (SCV) olmak üzere iki farklı yaşam döngüsü gösterir (5, 19, 21).

C.burnetii Faz I ve II'de enfeksiyon patogenezi ve virulansla ilişkili olarak uzunlukları 36-45 kilobaz arasında değişen üç tip plasmid tanımlanmıştır. QpH_1 plasmidi akut Q humması olgularında izole edilirken, QpRS ve bu plasmid ile ilişkili kromozomal dizilimler Q humması endokarditli olgularında (kronik enfekte insan ve hayvanlarda) saptanmıştır (19).

Patolojik olarak konakta T-lenfosit aracılı granulom oluşturan inflamatuvar reaksiyonlar gözlenir. Akut enfeksiyonda alınan biyopsi örneklerinde, tüberküloz ve lepranın tüberküloid

formu ile karışan majör inflamatuvar yanıt saptanır. Kronik enfeksiyon ise genellikle immün sistemi baskılanmış, kalp kapakçık anomalisi olan kişilerde veya gebelerde gelişir (19, 21, 22).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

II. Dünya Savaşı sırasında İtalya, Bulgaristan ve Yunanistan'da görülen ve 'Balkan gribi' ismini alan atipik pnömoni salgınlarının Q ateşi olduğu sonradan anlaşılmıştır (21). Askeri birliklerde savaş esnasında hijyenik koşulların kötü olması sonucu kene kaynaklı çok sayıda tifüs ve Q ateşi salgınları görülmüştür (4, 21).

C.burnetii;

1. Akut ve kronik hastalık oluşturabilmesi,

2. Aerosol yoldan enfektif dozunun çok düşük olması,

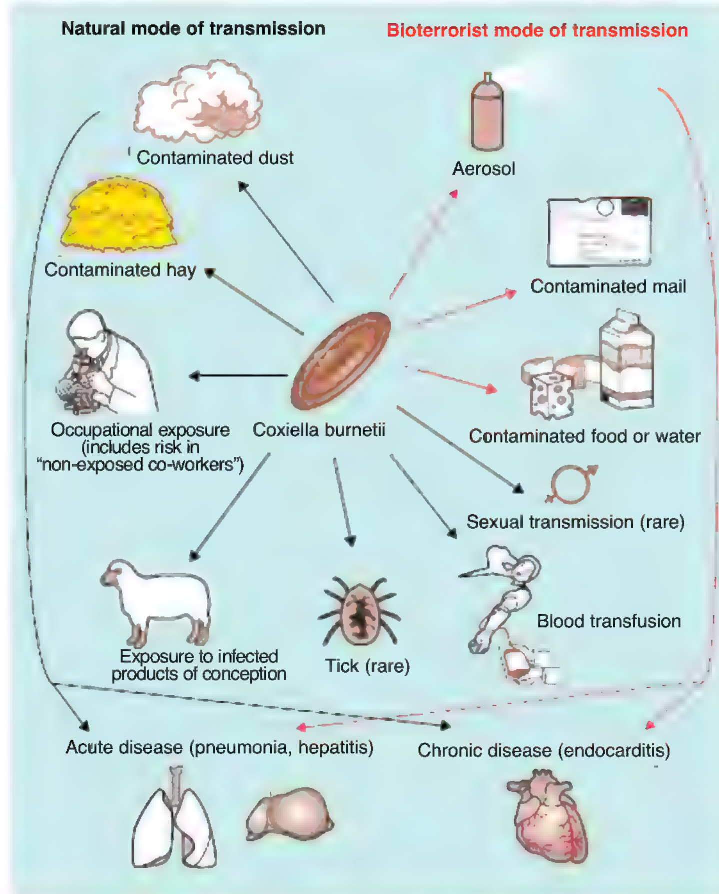
3. Kolayca bulunabilmesi ve büyük miktarlarda üretilebilmesi,

4. Üretim, depolama ve taşınma koşullarında stabil olması,

5. Kolayca, etkili bir şekilde yayılabilmesi,

6. Yayılımdan sonra yıllarca canlılığını sürdürebilmesi nedeniyle ideal bir biyolojik silah ajanı özelliklerine sahiptir (2, 21, 22, 25)

C.burnetii tüm bu sayılan özelliklerine rağmen



Şekil 1. C.burnetii'nin epidemiyolojisi (21).
(The Lancet Infectious Diseases, Vol 11 (3), Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard 709-21, Elsevier yayınevinin izniyle - 2007.)

düşük mortalitesi nedeniyle CDC Biyolojik Silahlar Listesinde Kategori B'de yer almaktadır. Ancak Kategori A'daki ajanlar ile karşılaştırıldığında geniş alanlara dağılım özelliği ve herhangi bir taşıyıcı partiküle ihtiyaç duymaksızın aerosol yolla kullanılabilmesi, çevresel koşullara dirençliliği ve büyük miktarlarda üretilebilme olasılığı biyolojik silah olarak kullanım ihtimalini arttırmaktadır (2, 21, 22). Ayrıca, Q ateşi mortalitesinin düşük olmasına karşın, hedeflenen bölgedeki insanlarda kapasite düşürücü etkisi (sosyal panik ve sağlık sisteminde aşırı yük) ve hayvan populasyonunda ekonomik kayıplara yol açması nedeniyle de önemlidir (2, 21). Biyolojik silah olarak aerosol formda ortama verilebileceği gibi, gıda kaynaklarına yönelik sabotaj amacı ile de kullanılabilir (2,14,15, 22).

ABD *C.burnetii*'yi biyolojik silah olarak geliştirmiştir. "Beyaz Gömlek" adı verilen proje ile 1954 yılında Camp Detrick'teki laboratuvarda embriyonlu yumurtada 3.5 lt *C.burnetii* üretilmiş ve aerosol forma dönüştürülerek gönüllüler üzerinde deneyler yapılmıştır. Ancak, biyolojik silah haline getirilip savaş başlıkları şeklinde depolanması konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. *C.burnetii*, eski SSCB'de yürütülen "Biyopreparat Programı" ile de biyolojik silah haline getirilmiştir (18, 21, 25).

F- Klinik Tablo

C.burnetii akut veya kronik formlarda enfeksiyona neden olmakla birlikte mikroorganizmayı alan kişilerin yaklaşık %60'ı hastalığı asemptomatik olarak geçirmektedir (3, 15, 19).

İnsanlarda Q humması (Tablo 4);

1. Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık

2. Akut Q humması,

3. Kronik Q humması, olmak üzere üç ayrı klinik formda görülmektedir (19-21, 23-25).

1. Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık (asemptomatik serokonversiyon); Q hummasının en sık görülen formu olduğu kabul edilen bu formu ani başlayan ateş, başağrısı, yorgunluk ve miyaljinin ön planda olduğu semptomlarla ortaya çıkar (3, 20). *C.burnetii*'nin asemptomatik serokonversiyon oluşturma eğiliminin yüksekliği solunum yolu ile enfekte edilen bireylerin %50'sinde klinik belirtiler olmaksızın sadece serokonversiyon gelişimiyle gösterilmiştir (4, 21, 25).

2. Akut Q humması; Akut Q hummasında pnömoni ve hepatit olmak üzere iki klinik tablo tanımlanmıştır:

Pnömonik form, 10-40 günlük (ortalama 18-21 gün) inkübasyon periyodunu takiben gelişen akciğer belirtilerinin ön planda olduğu, yavaş yavaş iyileşen, kendi kendine düzelen sistemik bir hastalıktır. İnkübasyon periyodunun süresi ve enfeksiyonun şiddeti alınan mikroorganizma sayısı ile orantılıdır. Atipik pnömoni, sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Mikoplazma, lejyonella, klamidya ve hantavirüs enfeksiyonlarına benzeyen atipik pnömoni tablosu gelişir (14, 24, 26).

Hastalık ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş ağrısı (şiddetli retrobulber ağrı), miyalji, artralji, kilo kaybı, fotofobi ve halsizlik gibi genellikle spesifik olmayan grip benzeri bir tabloyla başlamaktadır. Çoğunlukla kuru öksürük ile seyretmesine rağmen nadiren pürülan balgam, hemoptizi gelişebilir, plöretik ağrı bulunabilir. Hastaların yaklaşık %5'inde splenomegali görülür (3, 4, 26).

Akut tablo yaklaşık olarak 2-6 hafta sürmekte ve olguların çoğunluğu komplikasyon gelişmeden iyileşmektedir. Semptomatik hastaların sadece %5'inde hastaneye yatışa yol açabilecek komplikasyonlar gelişir (19, 14). Akut Q humması pnömonisi nadiren aseptik menenjit ve/veya ensefalit, renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, miyokardit, perikardit ve abortus gibi komplikasyonlara neden olabilir (3, 24). Ölüm sıklıkla önceden pulmoner veya kalp problemi olan hastalarda görülür. Mortalite oranı oldukça düşüktür (4, 5, 19, 22, 25).

Q humması enfeksiyonunda diğer riketsiyal enfeksiyonlardan farklı olarak daha az sıklıkta döküntü mevcuttur. Hastalığın spesifik bir döküntüsü olmayıp gövdede pembe maküler veya purpura şeklinde gelişebilir (14, 21, 25).

Hepatik form, pnömonili olguların yaklaşık %33'ünde akut olarak gelişir. Hepatit, ateş, halsizlik, iştahsızlık, hepatomegaliye bağlı üst kadran ağrısı ve bazen de sarılıkla seyretmektedir. Sıklıkla Q humması hepatiti, yalnızca hepatik enzim düzeylerinin artışı ile tespit edilir.

Alkalen fosfataz, ALT ve AST düzeyleri genellikle iki-üç kat artmıştır (5, 19, 20, 26).

3. Kronik Q humması; *C.burnetii* ile enfekte hastaların %1-2'sinde saptanır ve akut enfeksiyondan aylar, yıllar sonra yavaş olarak gelişebileceği gibi hastalığın ilk dönem formu olarak da görülebilir. Özellikle kalp en sık etkilenen organdır, bunu karaciğer, kemik dokusu ve arterler izler (3,19, 22).

Endokardit, kronik Q hummasının başlıca klinik tablosudur ve tüm kronik vakaların %60-70'inde bulunur (19). En sık aort ve mitral kapaklar tutulmaktadır. Q humması endokarditi tedavi edilmediğinde ölümcül neden olabilirse de, uygun antibiyotik tedavisi yapıldığında ölüm oranı %10'dan düşüktür (3, 5, 14, 20). Q humması endokarditi, sıklıkla sadece önceden kalp kapak hasarı gelişmiş ve/veya kanser, lenfoma, transplantasyon veya HIV enfeksiyonu ile immün sistemi baskılanmış hastalarda tanımlanmıştır (19, 22). Yaklaşık %20 hastada arteryal emboli olur. *C.burnetii* kemik enfeksiyonlarının osteoartrit, osteomiyelit ve spinal osteomiyelit olmak üzere üç farklı klinik şekli görülmektedir (3, 20).

G- Tanı

Doğal bir kaynakla ilişkili olmayan büyük çaplı Q ateşi salgının görülmesi şüpheli biyolojik ajan salınımını düşündürmelidir (2, 25). Q hummasının belirgin bir klinik tablosu olmadığı için hastalığın tanısında laboratuvar yöntemleri son derece önemlidir. Oldukça enfeksiyöz olan *C.burnetii* laboratuvar enfeksiyonlarına yol açabilir. Bu nedenle *C.burnetii* ile enfekte olduğu düşünülen klinik materyal, hücre kültürleri ve

Tablo 4. Q ateşinin klinik ve biyolojik özellikleri (3, 20, 25, 26)

Klinik Belirtiler
• Spesifik olmayan klinik belirtiler
Akut Hastalık
• %50 olguda klinik belirti ve bulgular.
• İnkübasyon süresi: 2-3 hafta (10-40 gün).
• En sık görülen form: "kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık".
• Semptomlar: Ani başlayan yüksek ateş, titreme, terleme, şiddetli retrobulber baş ağrısı, miyalji, artralji, konfüzyon, letarji, diyare, abdominal ağrı, kuru öksürük, boğaz ve göğüs ağrısı.
• Semptomatik olguların %50'sinde pnömoni gelişimi.
• Sıklıkla akut hepatit (%33).
• Gebelerde in-utero fetus ölümü ve abortus.
• **Fizik muayene:** Genellikle göğüs muayenesi normal. Oskültasyonda inspiryum sırasında raller, rölatif bradikardi ve ağrılı hepatomegali.
• **Akciğer grafisi:** Normalden yaygın pnömoniye kadar değişken.
• Çoğunlukla tipik olarak alt loblarda ince retikülonodüler opasite veya düzensiz kenarlı homojen olmayan bir infiltrasyonla karakterize interstisyel pnömoni.
• Multiple segmenter infiltrasyonlar, lober konsalidasyon, lineer atelektazi, retiküler imajlar ve plevral efüzyon.
• **Laboratuvar bulguları:** Transaminaz ve alkalen fosfatazda artış, hafif lökositoz (30%), trombositopeni (25%).
Kronik Hastalık
• 6 aydan daha uzun süren hastalık
• Önceden valvulopati, immün yetmezlik ve gebelik
• **En sık görülen komplikasyon:** endokardit (en sık mitral ve aort)
• Daha önceden kapak hastalığı veya protezi olanlar
Tanı
• Klinik örneklerden C.burnetii izolasyonu
• Klinik örneklerden PCR ile C.burnetii varlığının gösterilmesi
• **Spesifik tanı:** IFA
• IgM ve IgG faz II antikorların 2-3. haftalarda saptanması ➤ akut Q ateşi
• IgG faz I antikorlar ≥ 1:800 titrelerde ➤ Kronik Q ateşi.

hayvanlarla yürütülecek çalışmalar deneyimli personel tarafından, BGD III düzeyindeki laboratuvarlarda yapılmalıdır (2,18).

C.burnetii'nin laboratuvar tanısında;

1) Dokudan *C.burnetii*'nin direkt tespiti

2) Doku veya kandan*C.burnetii*'nin izolasyonu

3) Faz I-II *C.burnetii* antikorlarının serolojik testler ile tespiti kullanılmaktadır (3, 23).

C.burnetii, direkt fluoresan antikor (DFA), immunperoksidaz, immunohistoloji, ELISA veya enzymlinked immunfloresan yöntemi (ELIFA) tekniği ile dokularda saptanabilir. Endokarditli hastalardan alınan kalp kapakçık dokusu hariç, ELIFA yöntemin *C.burnetii*'nin tanısında kullanımı sınırlıdır (19, 23).

PCR tekniği; hücre kültürü veya klinik örneklerden *C.burnetii*'nin DNA'sının tespitinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (2, 3, 17). PCR günümüzde sadece referans merkezlerde uygulanmasına rağmen tanısal altın standart olmaya adaydır (2). Kan, kemik iliği, deri, kemik, arteryal protez ve kalp kapakçık doku örneklerinde ''shell vial'' tekniği kullanılarak *C.burnetii* izole edilebilir (19, 22).

Histopatolojik incelemelerde asemptomatik hastalarda bile granülamatöz hepatit bulguları saptanabilir. Hepatit tablosuna sıklıkla düz kaslarda anti-kardiyolipin, anti-fosfolipid antikorları, dolaşımda ise anti-koagulan ve anti-nükleer antikorlar gibi otoantikorlar eşlik eder (19, 21).

Serolojik testler izolasyon tekniklerinin pahalı, tehlikeli ve zaman alıcı olmasından dolayı klinik tanın doğrulamasında için referans merkezler de dahil pek çok laboratuvar tarafından tercih edilmektedir (3, 15, 17, 21). Mikroaglütinasyon, CF, indirek fluoresan antikor (IFA), ELISA, radioimmansay (RIA), dot immunoblot, western immunoblot ve indirekt hemoliz test Q hummasının serolojik tanısında kullanılan yöntemlerdir (3-5, 22). *C.burnetii*ye karşı oluşan özgül antikorların araştırılmasında CF, ELISA ve IFA testleri sıklıkla tercih edilmektedir (23, 16, 25). Akut Q hummasında, negatiften pozitife değişen serokonversiyon veya akut ve konvelesan dönemlerde alınan çift serum örneklerinde Faz II antikorlarının en az dört kat artışı ve IgM antikor cevabının gösterilmesi (en erken 2. haftada saptanabilir) veya tek serum örneğinde Faz II antikorlarının yüksek titresi serolojik olarak tanı koydurucudur. Kronik Q hummasının tanısı için de yüksek titrede Faz I ve Faz II antikorlarının saptanması gereklidir (3, 19, 23, 25).

H- Tedavi

Çoğu akut Q humması tedavi edilmese de iyileşmesine rağmen, antibiyotik kullanımı esas olarak kronik enfeksiyon gelişiminin önlenmesi yönünden önemlidir. Bu nedenle klinik olarak tanı konulan hastaların hepsi tedavi edilmelidir (19, 24). Antibakteriyal tedavi klinik tabloya göre değişmektedir. Atipik pnömonide, tedavi ancak hastalığın ilk üç gününde başlanıldığı zaman etkili olduğundan, ciddi olgularda serolojik tanı beklenilmeden tedaviye hemen başlanılması önerilmektedir (19).

Pnömonili olgularda tedavide ilk seçilecek antibiyotik tetrasiklin grubudur. Ayrıca çeşitli çalışmalarda kloramfenikol, kinolonlar, kotrimaksazol, rifampin ve eritromisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (5, 14). Antibiyotik ile tedavi süresi tam olarak belirlenememiştir. Günümüzde tedavinin 14-21 gün olması önerilmektedir (3, 21).

Kronik Q humması tedavisinde tetrasiklin grubu ilaçlar tek başlarına verilebileceği gibi başka bir antibiyotik ile kombine kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu vakalarda doksisiklin ile TMP-SMX, doksisiklin ile rifampisin veya doksisiklin ile kinolon kombinasyonlarının en az bir yıl uygulanması önerilmektedir (2, 3, 20, 25).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: İnsanlara uygulanmak üzere; özellikle Avustralya'da kullanılan formalinde inaktive edilmiş tam hücre *C.burnetii* Faz I aşısı (Q-Vax), kloroform-metanolde işlem görmüş *C.burnetii* Faz I subünitini içeren aşı (CMR) ve Faz I hücrelerinin triklorasetik asit ile muamelesiyle elde edilmiş kemovaksin olmak üzere üç tip Q humması aşısı bulunmaktadır (5, 6, 21, 27).

Risk altındaki kişilerde Q-Vax aşısı uygulaması ile geçici de olsa (5 yıldan az süreyle) Faz I ve Faz II *C.burnetii* antijenlerine karşı

spesifik antikor titrelerinin arttığı gösterilmiştir. Tek doz aşı aerosol yolla temasta üç hafta içerisinde %95 oranında koruyuculuk sağlamaktadır (3, 4, 19, 27). Aşı etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada aşılama sonrasında aerosol yoldan *C.burnetii* bulaştırılan *Cynomologus* maymunlarında tek doz 100 µg ve iki 30 µg subkutanoz doz CMR aşısının, tek doz 30 µg Q-Vax aşısı ile aynı oranda koruma sağladığı gösterilmiştir. Buna dayanarak CMR aşısının insanlarda Q-Vax'a alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (21, 22, 27).

Temas öncesi ve sonrası korunma önlemlerinin uygulanmasına yönelik kriterler Tablo 5'de verilmiştir.

Ölü yada atenüe aşıların lokal (endüreasyon, steril abse ve nekroz) ve allerjik reaksiyonlarının fazlalığı nedeni ile kullanım alanı sınırlıdır. Bu nedenle aşının Q humması için endemik bölgelerde oturanlara, mesleki olarak yüksek risk taşıyanlara veya biyoterörizm tehdidi altında olan toplum veya askeri gruplara uygulanması önerilmektedir (2, 21, 22). Aşının bulunmaması halinde temas sonrası tetrasiklin veya doksisiklinin oral yoldan 5-7 gün kullanılmasının koruyuculuk sağlandığı bildirilmiştir (2, 5, 21, 22). Temas sonrası kemoproflaksi eğer inokulum miktarı düşükse ve inkübasyon süresi uzamış ise ve temastan sonraki 8.-12. günde başlanırsa etkilidir (21).

b) İzolasyon ve karantina: *C.burnetii* insandan insana bulaşmadığından hastaların izole edilmesine gerek yoktur. Ancak hasta çıkartılarının bütünlüğü bozulmuş deri ile teması sonucunda bulaşma görülebileceği düşünüldüğünden, standart korunma önlemlerine ek olarak rutin temas korunma önlemleri de alınmalıdır (3, 6, 14, 15).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Bakteri kuruluk, UV ve ışınlara dirençlidir. Formalin ve fenole birkaç gün dayanabilir. Ortam temizliğinde ve arındırılmasında %5 NaOCl ve hassas yüzey ile insan arındırılmasında 1:10 oranında dilüe edilmiş %5 NaOCl (%0,5) kullanılması yeterlidir (5, 21). Dezenfeksiyon için %5 peroksid veya fenol bazlı solüsyonlar kullanılabilir (21).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopsi yapılması önerilmemekle birlikte yapılırsa, otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar, kimyasal dezenfektanlar veya 10 dakika kaynatma ile steril edilmelidir (4, 5, 21).

BRUSELLOZ

Bruselloz dünyada en yaygın olarak görülen bakteriyel zoonozdur. Brusella enfeksiyonları, ülkemizinde içerisinde yer aldığı Orta ve Doğu Akdeniz, Arap Yarımadası, Orta ve Güneydoğu Asya ile Orta ve Güney Amerika'da endemik olarak görülmektedir (3, 15, 28). *Brucellae* ailesi içerisinde hayvanlarda hastalığa neden olan altı farklı tür yer almaktadır. Son yıllarda deniz memelilerinde yedinci tür tanımlanmıştır (29). Bruselloz hayvanlarda özellikle genito üriner sistem enfeksiyonlarına neden olup, septik düşüklere, kısırlığa ve besi hayvancılığında büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hayvanlarda hastalık etkeni olan altı türden dördü (*Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis* ve daha nadir olarak *Brucella canis*) insanlarda da patojendir (2, 3, 5, 30).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella sp.; küçük, aerop, hareketsiz, kapsülsüz ve spor oluşturmayan intrasellüler Gram negatif kokobasillerdir (29, 30). Genel olarak adi ve enterik bakteriler için kullanılan besiyerlerinde üremezler. Kanlı ve çukulata agar gibi genel kullanım besiyerlerinde ilk izolasyonda oldukça yavaş ürerler. Bakteri; serum eklenmiş ve glikoz içeriği biraz daha yüksek olan besiyerlerinde daha iyi ürer. Bu amaçla serum dekstroz, triptik (veya eşdeğer) soy agar, patates dekstroz agar kullanılabilir. *B.abortus* ilk izolasyonda üreyebilmesi için %5-10 CO_2'e ihtiyaç duyar (3, 29, 30).

Brucella cinsi bakterilerden pek çok dış ve iç membran antijenleri, sitoplazmik ve periplazmik antijenler identifiye edilmiştir. Klinik olarak immünodominant olan antijen LPS'tir ve pek çok

serolojik tanı testinin temelini oluşturmaktadır. Bakterinin somatik A ve M, yüzeyel L antijenleri mevcuttur. A antijeni *B.abortus*'da, M antijeni ise *B.melitensis*'de baskın olan somatik antijenlerdir (5, 29, 30).

B- Dayanıklılık

Brusella cinsi mikroorganizmalar 60°C'da 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir, ısı ve pastörizasyona oldukça duyarlıdır. Toprak ve suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Bunun yanında hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, gübrede 2 yıl, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte çiğ sütten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ sütten yapılmış tuzsuz tereyağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içeren peynirde ise bir ay yaşayabilir. (28-30).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Temel olarak insanlara enfekte hayvan dokuları, sekresyon ve çıkartılarının bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya direkt temasıyla, kontamine et veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınmasıyla veya enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu yoluyla bulaşır (2, 3, 5).

D- Patogenez

Brucella sp. fakültatif intrasellüler bir bakteridir ve monosit/makrofajlar içinde çoğalabilir. Bu özelliği ile RES, doku ve kemik iliğinde konak savunma mekanizmalarından korunabilmektedir (3, 4).

İnsanlarda sindirim sistemi ile enfeksiyon gelişmesi için $5x10^3$ *B.melitensis* yeterli iken, *B.abortus* ve B.suis için 10^{6-7} bakteri gereklidir. Solunum yolu ile enfeksiyon gelişebilmesi için, 1300 *B.abortus,* 100 *B.melitensis* ve *B.suis* bakterisi yeterlidir (2, 28-30).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Brusella CDC Kategori B'de yer almaktadır ve biyolojik silah olarak aerosol formda veya gıda kaynaklarını kontamine ederek kullanılabilir. İnsanlarda brusellozun mortalitesi düşük (<%5) olmasına rağmen, inhalasyon yolu ile alındığında enfektif dozunun az olması (100 bakteri) ve morbiditesinin yüksek olması, uzun süreli işgücü kaybına neden olması, hastalanan kişilerin ciddi bakım ve tedavi ihtiyacı göstermesi nedeni ile biyolojik silah olarak kullanım potansiyeli mevcuttur. Ayrıca, bakterinin kolayca liyofilize edilebilmesi ve bu formda uygun koşullarda (karanlık, soğuk ve yüksek CO_2) iki yıl kadar enfektif kalabilmesi bu olasılığı

Tablo 5. Biyolojik saldırı öncesi ve sonrasında Q ateşine yönelik aşı ve proflaksi uygulama kriterleri

Temas öncesi aşılama	**İntradermal test;** 7 gün sonra negatifse, tek doz 0.5 ml formalinle inaktive tüm hücre aşısının deri altına uygulanması.	Topluma önerilmemektedir. Sadece risk altındaki askeri personele uygulanmalı, Kesinlikle deri testi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.
Temas sonrası aşılama	Genel olarak **ÖNERİLMEZ**	İnokulum miktarı düşük ve inkübasyon süresi beklenilenden daha uzun ise aşı uygulanabilir. Temasın devam edeceği konusunda risk varsa (çevresel kirlenme) aşı uygulanabilir. Aşının uygulama kararı verilirken lokal reaksiyonu (kronik lezyonlar dahil) göz önüne alınmalıdır.
Temas sonrası kemoproflaksi	Temastan sonraki **8.12.** günlerde başlanan tetrasiklin veya doksisiklinin 5-7 gün süreyle uygulanması.	Ana rol üslenen kişi ve gruplar ile yüksek risk grubunda yer alanlar için geçerlidir. Tüm topluma uygulanmamalıdır. Eğer temastan 7 gün sonra verilirse ve uzamış inkübasyon süresi söz konusu değilse **ETKİSİZ** dir.

güçlendirmektedir (2, 4,15, 17, 28, 29).

Brucella sp. ABD, İngiltere ve eski SSCB tarafından biyolojik silah haline getirilmiştir. ABD ve İngiltere, Karayipler'de açık denizde aerosol formdaki *B.abortus* ile deneyler yapmışlardır. ABD'de 1954 yılında *B.suis* roket ve topçu mermisine yüklenmiştir (5, 28). ABD tarafından biyolojik silah programının resmen sonlandırıldığı 1969 yılı ve silahların imha edildiği 1973 yılına kadar brusella etkenlerinin üretimime ve stoklanmasına devam edilmiştir. Son yıllarda hayvanlarda yaygın olarak kullanılan aşı suşunun insanlarda hastalık geliştirebileceği düşünülerek bu suş üzerinde çalışmalar yapıldığı bildirilmektedir (29).

F- Klinik Tablo

Bruselloz sinsi başlayan influenzaya benzer ateş ve kırgınlıkla seyreden bir klinik tablo oluşturur. Bu özelliği ile ani başlangıç gösteren şarbon ve vebadan ayrılmaktadır. Hastalığın inkübasyon süresi genellikle 2-3 haftadır, ancak bu süre bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir (3, 5, 14).

Bruselloz, tipik olarak başağrısı, titreme, terleme, halsizlik, atralji, miyalji, özellikle bel ağrısı ve anoreksinin görüldüğü akut ama spesifik olmayan ateşli bir klinik tablo oluşturur. Olguların yaklaşık %15-25'inde öksürük ve plevra ilişkili göğüs ağrısı klinik tabloya eşlik etmesine rağmen pnömoni gelişimi nadirdir (2, 29). Akciğer grafisi genellikle normaldir ancak akciğer absesi, tek veya millier nodül gelişimi, bronkopnömoni, hilar lenfadenopati ve plevral effüzyon saptanabilir (28-30).

Brusellozda kardiyovasküler (endokardit, miyokardit, perikardit ve anevrizmalar), gastrointestinal, genito üriner, hepatobiliyer, osteoartiküler (sakroileit, periferal artrit, bursit, spondilit, vertebral osteomyelit, intervertebral disk enfeksiyonları, paravertebral abseler ve özellikle sakro-illiak) pulmoner ve sinir sistemine (menenjit, ensefalit, periferal nöropati, radikülonöropati, meningovasküler ve depresyon) ait lokalize komplikasyonlar gelişir. Endokardit nadiren görülen bir komplikasyonsa da brusellozdaki en önemli ölüm nedenidir (3, 14,15, 30).

Tedavi edilmeyen olgularda hastalık aylarca hatta yıllarca relaps ve remisyonlar ile seyreder. Tedavi edilmeyen yada uygun olmayan veya geç başlanan tedavi sonucunda bazı hastalarda kronik bruselloz gelişir. Fizik muayenede, LAP (%10-20) ve splenomegali (%20-30) saptanır (4, 29, 30).

G- Tanı

Brusellozun başlangıç semptomları spesifik olmadığından ayırıcı tanıda bir çok bakteriyel ve viral hastalığı değerlendirmek gereklidir (28). Brusellozda semptomlar daha uzun süre devam ettiği için, semptomların birkaç gün sürdüğü viral ve mikoplazma enfeksiyonlarından ayrılabilirken klinik olarak tifoidal tularemi ve tifoid ateşten ayırt etmek o kadar kolay olmayabilir (3, 29, 30).

Kesin tanı kan ve diğer klinik örneklerden bakterinin izole edilmesiyle konulmaktadır (16, 30). Konvansiyonel teknikler ile üreme süresi 4-6 haftayı bulabilir. Kan kültür sistemlerinde genellikle 4-12. günlerde üreme gözlenir. Kan kültürüne göre kemik iliğinden bakteri izolasyon oranı daha yüksektir (3, 5, 15, 28, 29). Bruselloz tanısında izalasyon yöntemlerini uygulayacak laboratuvarlar BGD III olanaklarına sahip olmalıdır. Klinik örneklerde *Brucella sp.*'nin varlığı DFA ile gösterilebilirse de bu yöntem sadece referans merkezlerde uygulanabilmektedir (2, 29, 30).

Bruselloz tanısında en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biri serolojik testlerdir. *Brucella sp.*'ye karşı gelişen antikorları saptamak için aglütinasyon, CF ve ELISA yöntemleri kullanılabilirse de, bu testler en erken 10.-14. günlerde pozitifleştiği için biyolojik saldırının hızla tanınmasında bir faydaları yoktur (2, 28, 29).

Son yıllarda klinik örneklerden moleküler tanı yöntemleri ile bakteri DNA'sı saptanarak ile tanı konulmaktadır. Bu nedenle, hem zahmetli hem de laboratuvar kaynaklı enfeksiyon riski yüksek olan kültür yöntemleri yerine erken tanıyı sağlayan PCR yöntemi daha çok tercih edilmektedir (30).

Bir biyolojik atak sonrası çevresel örneklerden hızlı tanı için immünokromatografik teknoloji kullanılmakta ve bu yöntem ile 5-15 dakikada *Brucella* ajanları saptanabilmektedir (5, 29).

H- Tedavi

Brucella sp'.ye karşı tetrasiklin/doksisiklin, rifampisin, aminoglikozidler (streptomisin ve gentamisin), TMP-SMX ve kinolonlar etkilidir. DSÖ tarafından 6 hafta süreyle doksisiklin ve rifampisin veya doksisiklin ve streptomisin (15-21 gün) ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (30).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: Hastalıktan korunma için lisans almış bir insan aşısı bulunmadığı gibi olası temas sonrasında da kemoprofilaksi önerilmemektedir (3, 28, 29). Ancak, hayvanlarda kullanılan aşının kazayla insanlara tatbiki veya olası biyolojik saldırı sonrasında, rifampisin ve doksisiklinin 3-6 hafta süreyle kemoproflaksi amacıyla verilebileceği bildirilmiştir (2, 3, 28, 29).

b) İzolasyon ve karantina: *Brucella sp.*'nin cinsel ilişki dışında insandan insana geçişi çok nadir olduğundan, hastaların bakımında genel izolasyon kuralları yeterlidir. Ancak akan ve açık yarası olan hastalarda, temas izolasyon kurallarının da uygulanması gereklidir (5, 15, 29, 30).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Olası kontaminasyon sonrasında çevre temizliği için %0.5'lik konsantrasyonda NaOCl kullanımı yeterlidir (5, 29, 30).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar ile steril edilmelidir (4, 5, 30).

PSİTTAKOZ- ORNİTHOZ

Chlamydophila psittaci (eski ismi *Chlamydia psittaci*) kuşlarda chlamydiosis, memelilerde epizotik salgınlar ve insanlarda solunum yolu psittakozu etkeni olan intrasellüler bir bakteridir (31). *C.psittaci*'nin insanlarda oluşturduğu hastalık için **psittakoz** terimi kullanılırken, papağan, muhabbet kuşu, güvercin, hindi, tavuk ve ördek gibi kanatlılardaki hastalık **ornithoz** olarak adlandırılmaktadır (3, 32). *C.psittaci* esas olarak kuşlarda enfeksiyon etkenidir ve insanlara geçtiğinde sıklıkla pnömoni şeklinde klinik tablo oluşturmaktadır (3, 33, 35).

A- Mikrobiyolojik özellikleri

Zorunlu hücre içi patojeni olduğu için embriyonlu yumurta, McCoy veya BGM gibi hücre kültürlerinde üretilebilir (34). *C.psittaci* yaşam döngüsünde birkaç değişim geçiren küçük (0.5 μm) bir bakteridir.

B- Dayanıklılık

C.psittaci dış ortam koşularına oldukça dayanıklıdır. Bakteri ısıya duyarlı, ancak asit ve alkalilere dirençlidir (31, 34, 35).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

C.psittaci tüm dünyada yaygındır. Kuşlar ana doğal konakçıdır ve enfeksiyon 130'dan fazla kuş türünde tanımlanmıştır (3). Bakteri, insanlara enfekte kuşların çıkartıları, sekresyonlarıyla kontamine tozların inhalasyonu veya direkt temasla yada sindirim yoluyla bulaşabilmektedir. Asemptomatik papağan, muhabbet ve güvercin gibi evcil kuşlar en önemli enfeksiyon kaynağıdır. Kuşlar ve insanlardaki psittakoz sıklıkla influenza benzeri semptomlar ile başlar ve takiben ağır pnömoni tablosuyla seyreder (3, 34, 35).

D- Patogenez

Solunum yolu ile konağa giren etken klamidyalara özgü bir yaşam döngüsü gösterir (3). Konaklar arasında geçerken biyolojik olarak aktif olmayan, ancak çevresel koşullara dirençli hücre dışı formundadır. Elementer cisim (EC) olarak adlandırılan bu form enfekte hayvanlardan diğer hayvanlara veya insanlara küçük damlacıklar içinde taşınmaktadır. Akciğere ulaşan EC endozom ile hücre içine alınmasına rağmen lizozomal füzyon ile yok edilememektedir. Bakteri endozom içinde EC'den retiküler cisimcik (RC) olarak adlandırılan forma dönüşür ve çoğalır. RC çoğalma için konağın yapılarına ihtiyaç duyduğundan, tekrar EC şekline dönüşür. EC konak hücre ölümü ile akciğerde serbest kalır ve aynı konakta veya yeni bir konakta diğer

hücreleri enfekte eder. Sonuçta, *C.psittaci*nin yaşam döngüsü, yeni konakları enfekte edebilen ama çoğalamayan EC formu ile çoğalabilen ancak enfektif olmayan RC formu olmak üzere iki evrelidir (3, 31-35). İnsanda en sık tutulan organ akciğerdir. Bakteri hastalığın ilk iki haftasında kanda ve akciğer tutulumunda balgamda bulunur (3, 31).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Psittakoz Kategori B'deki aerosol yolla bulaşan diğer biyolojik silah ajanları kadar önemli bir halk sağlığı problemi yaratmasa da hastalığın ve patogenezinin çok az bilinmesi, ve enfekte kuşlar aracılığı ile uzak mesafelere taşınabilmesi nedeniyle önemli bir etkendir (2).

F- Klinik Tablo

C.psittaci 5-15 günlük bir inkübasyon süresini takiben klinik olarak asemptomatikten çok şiddetli pnömoniye kadar değişen özelliklerde klinik tablolar oluşturabilir (3). Genellikle klinik belirtiler spesifik değildir. Şiddetli baş ağrısının varlığı klinik tablodaki en önemli özelliktir (31).

Bazı olgular hafif ateş, kırgınlık, baş ve boğaz ağrısı, LAP gibi viral enfeksiyonu veya enfeksiyoz mononükleozu andıran semptomlarla seyredebilir; laranjit, faranjit ve akut bronşit görülebilir. Bu nedenle genellikle "gribal enfeksiyon" tanısı ile hastalık atlanmaktadır (33). Psittakoz için en tipik klinik form atipik pnömonidir. İlk haftada ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalarla bronkopnömoni gelişir. Ateş diğer atipik pnömonilerdekinden daha yüksek ve uzun sürelidir. Başlangıçta kuru olan öksürük hastalık ilerledikçe küçük miktarlarda mukoid yada kanlı balgam içeren prodüktif öksürük şekline dönüşür. Siyanoz ve fotofobi gelişebilir (3, 31-33).

Atipik pnömoni gelişen hastalarda sistemik enfeksiyon belirtileri de bulunmaktadır. Ancak ana semptomlar solunum sistemiyle ilgili olduğundan diğer organ belirtileri gözden kaçabilir. Ağır seyirli hastalarda sürekli ateş, rölatif bradikardi, konfüzyon, taş rose'ye benzer pembe ve rengi açılan makulopapüler döküntülerinin görülmesi hastalığın tifo ile karıştırılmasına neden olabilir (3, 31). Hafif, homojen ve yumuşak bir hepatosplenomegali gelişir. Bazı olgularda abdominal ağrı, bulantı-kusma ve diyare gibi intestinal semptomlar görülebilir. Komplikasyon olarak miyokardit, perikardit, endokardit gelişebilir, ayrıca menenjit, tromboflebiti takiben gelişen pulmoner emboli de kaydedilmiştir. Olgu fatalite hızı tedavi edilmeyen hastalarda %15-20 iken tedavi ile bu oran < %1'in altına inmektedir (32, 34).

Olguların %75'inin akciğer grafisinde bir patoloji gözlenmektedir. En sık olarak alt loblardan birinde tek konsolidasyon alanı görülür. Bilateral, hilustan başlayıp perifere ve alt loblara doğru uzanan, bal peteği veya buzlu cam görünümünde infiltrasyon gölgesi saptanabilir. Ayrıca, yamalı retiküler alanlar, segmental veya lober konsolidasyon ve miliyer dağılım gibi radyolojik patolojiler izlenebilir (3, 33).

G- Tanı

Kesin tanı; etkenin kan, balgam ve akciğer dokusu gibi örneklerden izolasyonu ile konulmaktadır. Bu amaçla embriyonlu yumurta, hücre kültürü veya fare inokülasyonu yöntemleri kullanılabilir (2, 3, 35).

Eğer hasta balgam çıkartıyorsa balgamda, yoksa boğaz sürüntü örneğindeki dökülmüş epitel hücreleri içinde Gimenez boyama veya DFA yöntemi ile inklüzyon cisimcikleri aranabilir (3).

Kültür tehlikeli ve zaman alıcı olduğu için, serolojik testlere dayanarak tanı konulması tercih edilmektedir (31, 34). *C.psittaci*'ye karşı gelişen antikorlar CF, mikroimmünofloresan (MIF) ve ELISA yöntemleri ile gösterilebilir. CF uzun yıllar tanıda kullanılmışsa da saptanan antikorlar türe özgü olmadığı için, diğer *Chlamydia* türleriyle çapraz reaksiyon verebilirler. Bu nedenle serolojik tanıda MIF testi önerilmektedir (3, 33). ELISA ve MIF ile erken dönemde IgM antikorları saptanabilmektedir (3). Klinik olarak psittakoza uyumlu hastanın tek serum örneğinde CF veya MIF ile ≥1:32 titreler tanıyı destekler. İki hafta arayla alınan çift serum örneğinde 4 kat ve üzerindeki titre artışı ise kesin psittakoz tanısını koydurur (3, 31, 33).

Son yıllarda PCR yöntemi ile kan, balgam veya boğaz sürüntü örneğinde *C.psittaci* spesifik DNA'sı gösterilmektedir (3, 31, 33) .

Rutin laboratuvar testleri spesifik değildir. Beyaz küre sayısı 6.000-10.000/mm^3 civarındadır. Periferik kan yaymasında bariz bir değişiklik gelişmez. Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 40-60 mm/saattir (3, 33).

H- Tedavi

Psittakoz tedavisinde tetrasiklinler ilk tercih edilecek antimikrobiyaldir. İkinci seçenek olarak makrolidler kullanılabilir. Kinolonların *C.psittaci* üzerine *in vitro* etkinliği gösterilmiştir. Tedavi süresi 10-14 gündür (2, 3, 31).

I- Korunma

Olası kontaminasyon sonrasında çevre temizliği için NaOCL (%1) ve kuaterner amonyum bileşikleri (1:1000 konsantrasyonda), %1 lizol kullanımı yeterlidir (34, 35).

SONUÇ

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan ve Kategori A ve B'de sınıflandırılan bakteriyel ajanların genel özellikleri, laboratuvar tanısına yönelik alınacak örnek türleri ve tanı yöntemleri Tablo 6, 7 ve 8'de toplu olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak; biyolojik silah ajanlarıyla gerçekleştirilecek saldırılardan korunmada en önemli yollardan birisi hazırlıklı olma durumunun sağlanmasıdır. Bu nedenle başta referans laboratuvarlar olmak üzere, laboratuvarların tanı kapasitelerinin güçlendirilmesi ve sürveyans sisteminde yer alan tüm sağlık personelinin Kategori B ajanlar hakkında da bilgilendirilmesi ve desteklenmesi ülkenin güvenliği açısından son derece önem taşımaktadır.

Tablo 6. Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan bakterilerin laboratuvar tanısı için alınacak örnekler (2, 4, 5, 31,35)

Hastalık	Yüz veya burun sürüntüsü[1]	Kan kültürü	Yayma	Akut ve nekahat serumları	Dışkı	İdrar	Diğer
Şarbon	+	+	Plevral sıvı ve BOS, mediastinal lenf nodu, dalak	+		-	Deri lezyon aspiratı
Veba	+	+	Balgam	+	-	-	Bubo aspiratı, BOS, balgam, lezyon kazıntısı, lenf nodu aspiratı
Tularemi	+	+	+[2]	+	-	-	
Ruam-Melioidoz	+	+	Balgam ve Abse materyali	+	-	+/-	Abse kültürü
Q-ateşi	+	+[3]	Lezyonlar	+			Akciğer, dalak lenf nodları, kemik iliği
Bruselloz	+	+	-	+	-	-	Kemik iliği ve BOS kültürleri; dokular, eksudalar
Psittakoz	+	+	+	+	-	-	Akciğer
Kolera	-	-	-	+	+	-	-

1 Temastan sonraki ilk 18-24 saat içinde alınmalıdır.

2 Enfekte lenf nodlarında uygulanmalıdır. Gram boyamanın tanısal değeri çok azdır.

3 *C.burnetii* için EDTA'lı kan alınmalıdır.

Tablo 7. Bakteriyel biyolojik savaş ajanlarının laboratuvar tanı yöntemleri (2, 4, 5)

Ajan	Altın standart	Antijen saptama	Seroloji		PCR	Hayvan deneyi
			IgM	IgG		
Bacillus anthracis	FA[3]/Std. Mikrobiyoloji[4]	+ (PA)	+	+	+	+
Yersinia pestis	FA/ Std. Mikrobiyoloji	+ (F1)	+	+	+	+
F.tularensis	FA/Std. Mikrobiyoloji	+	+	+	+	+
B.mallei/B.pseudomallei	Std. Mikrobiyoloji		+	+	+	
C.burnetii	FA/yum. veya hücre kültürü/seroloji	+	+	+	+	+
Brucella sp.	FA/Std. Mikrobiyoloji	+	+	+	+	+
C.psittaci	Std. Mikrobiyoloji	+	+/-	+	+	+
Shigella sp.	Std. Mikrobiyoloji	+			+	
Vibrio cholerae	Std. Mikrobiyoloji /seroloji	+ (toksin)	+	+	+	

Tablo 8. Biyolojik Savaş Ajanlarının Özellikleri (2, 4, 5, 21)

Hastalık	İnsandan insana geçiş	Enfektif doz (Aerosol)	İnkübasyo süresi	Hastalık süresi	Ölüm oranları	Organizmanın kalıcılığı	Aşının etkisi (Aerosol maruziyet)
Akciğer şarbonu	Hayır	8,000-50,000 spor	1-6 gün	3-5 gün (tedavisiz genellikle ölümcül	Yüksek	Çok stabil, sporlar toprakta 40 yıldan fazla yaşarlar	Maymularda 1,000 LD_{50} 'a kadar 2 doz etkili
Pnömonik veba	Yüksek	100-500 organizma	2-3 gün	1-6 gün (genellikle ölümcül)	12-24 saat içinde tedavi edilmedikçe yüksek	1 yıla kadar toprakta; canlı dokuda 270 gün	Maymunlarda 118 LD_{50} 'a kadar 3 doz koruyucu değil
Tularemi	Hayır	10-50 organizma	2-10 gün (ortalama 3-5)	≥ 2 hafta	Tedavisiz orta derecede	Nemli toprak veya besiyerlerinde aylarca	1-10 LD_{50} 'a kadar %80 korunma
Ruam	Düşük	Düşük farzediliyor	Aerosol yolla 10-14 gün	Septisemik formda 7-10 gün içinde ölüm	> %50	Çok stabil	Aşı yok
Q ateşi	Seyrek	1-10 organizma	10-40 gün	2-14 gün	Çok düşük	Toprak ve ağaçta aylarca	Kobaylarda 3,500 LD_{50}'a kadar %94 korunma
Bruselloz	Hayır	10 –100 organizma	5-60 gün	Haftalar-Aylar	Tedavisiz %5'den düşük	Çok stabil	Aşı yok
Psittakoz/Ornithoz	Seyrek	Düşük farzediliyor	1-2 hafta	≥ 1 hafta	Tedavisiz %10-20	Stabil	Aşı yok
Kolera	Seyrek	10-500 organizma	4 saat - 5 gün (≈ 2-3 gün)	≥ 1 hafta	Tedavi ile düşük, tedavisiz yüksek	Tuzlu suda stabil, aerosollerde ve tatlı suda stabil değil	Aerosol için veri yok

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: bioterrorism agents/ diseases. http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp. Erişim: 10.12.2006.
2. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Category B potential bioterrorism agents: bacteria, viruses, toxins, and foodborne and waterborne pathogens. Infect Dis Clin North Am. 2006; 20 (2): 395-421.
3. Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. Eds: Kraus H et al. 3rd ed. VA, USA: ASM press, 2003.
4. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. In: Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1997; part I, vol 3: 603-76.
5. Bacterial Agents. In: USAMRIID's Medical Management of Biological Causalties Handbook. Eds: Darling RG, Woods Jon B. 5th ed. Department of Defense 2004: 16-52.
6. White NJ. Melioidosis. Lancet 2003; 361: 1715-22.
7. Dance DA. Melioidosis: the tip of the iceberg? Clin Microbiol Rev 1991; 4: 52-60.
8. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of glanders and melioidosis and bioterrorism-related glanders and melioidosis. Euro Surveill. 2004; 9 (12): E17-8.
9. Ashdown LR. Melioidosis and safety in the clinical laboratory. J Hosp Infect 1992; 21: 301-306.
10. Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, Becker PM, Dick JD, Spacek L, Bartlett JG, Byrne WR, Thomas DL. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med 2001; 345: 256-8.
11. Cheng AC, Dance DA, Currie BJ. Bioterrorism, glanders, and melioidosis. Euro Surveill 2005; 10: E1-2.
12. Kasten FH. Biological weapons, war crimes, and WWI. Science 2002; 296: 1235-7.
13. Yang S. Melioidosis research in China. Acta Trop; 77 (2): 157-65
14. Von Lubitz KJE Dag. Bioterrorism: Field Guide to Disease Identification and Initial Patient Management. Taylor & Francis 2005.
15. WHO guidance. Public health response to biological and chemical weapons. Annex 3.2: Bacteria. 2004.
16. Nulens E, Voss A. Laboratory diagnosis and biosafety issues of biological warfare agents. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 455-466.
17. Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 364-81.
18. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. Am J Med Sci. 2002; 323 (6): 299-315.
19. Maurin M. Raoult D. Q Fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12(4): 518-53.
20. Marrie TJ. Q fever-A review. Can Vet J 1990; 31: 555-63.
21. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis. 2003; 3 (11): 709-21.
22. Kagawa FT, Wehner JH, Mohindra V. Q fever as a biological weapon. Semin Respir Infect. 2003; 18 (3): 183-95.
23. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q Fever. J Clin Microbiol 1998; 7: 1823-34.
24. Choi E. Tularemia and Q fever. Med Clin North Am. 2002; 86 (2): 393-416.
25. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever.Euro Surveill. 2004; 9 (12): E19-20.
26. Daya M, Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. Crit Care Clin. 2005; 21 (4): 747-63.
27. Titball RW, Williamson ED. Vaccine development for potential bioterrorism agents. Curr Drug Targets Infect Disord. 2003; 3 (3): 255-62.
28. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Brucella as a biological weapon.Cell Mol Life Sci. 2006; 63 (19-20): 2229-36.
29. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis.Euro Surveill. 2004; 9 (12): E15-6.
30. M.J. Corbel. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7
31. Gregory DW, Schaffner W. Psittacosis. Semin Respir Infect 1997; 12: 7-11.
32. Isaacs D. Psittacosis. Br Med J 1984; 289 (6444): 510-11.
33. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(3): 12-24.
34. Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F. Chlamydia psittaci infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. Vet Microbiol. 1995; 45 (2-3): 93-119.
35. Everett KD. Chlamydia and Chlamydiales: more than meets the eye. Vet Microbiol. 2000; 75 (2): 109-26.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 67 - 78
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK VİRAL AJANLAR

Yavuz UYAR[1] Alper AKÇALI[1]

ÖZET

Birçok virüs, CDC tarafından olası biyolojik silah ajanı olarak sınıflandırılmıştır. Çiçek, viral ensefalit ve viral kanamalı ateş etkeni olan virüsler, üretimlerinin kolay ve bulaştırıcılıklarının yüksek olması nedeniyle kaygı yaratmaktadırlar. Bu derlemede biyolojik silah olarak kullanılması muhtemel virüslerin genel özellikleri, tanı yöntemleri, tedavileri ve bu ajanlara karşı alınması gereken koruyucu önlemler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Virüs, biyolojik silah, çiçek, ensefalit, hemorajik ateş

VIRAL AGENTS AS BIOLOGICAL WEAPONS

SUMMARY

Various viral agents have been classified by the CDC as probable biological weapon agent. Viruses such as smallpox virus, viral encephalitis and viral hemorrhagic fever viruses are of concern, since they are highly infectious and relatively easy to produce. In this review, general characteristics, diagnosis, therapy and protective measurements for viruses those can be used as biological weapon has been summarized.

Key Words: Virus, biological weapon, smallpox, encephalitis, hemorrhagic fever

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'ne 11 Eylül 2001'de yapılan terörist saldırı ve akabinde deri ve solunum yolu anthrax (şarbon) vakalarının görülmesinde terörist grupların rol oynadığı ortaya konmuş ve bu tarihten itibaren biyolojik silahlar yeniden dünyanın gündemine gelmiştir (1). Biyolojik silah; saldırı amaçlı kullanılan, insan, hayvan veya bitkilerde çoğalma yeteneğine bağlı olarak hastalık veya ölüme yol açması planlanmış canlı organizmalar veya onlardan elde edilmiş enfeksiyöz materyal olarak tanımlanırken, bu olguya ise biyoterörizm adı verilir (2).

Biyolojik ajanlar savaşlarda ve terörist amaçlı saldırılarda tarih boyunca kullanılagelmiştir. Bu ajanların kullanımı, Güney Amerika Yerlilerinin zehirli okları gibi çok ilkel dönemlere kadar dayanmaktadır. Ordular ölülerini, atıklarını, hayvan leşlerini silah olarak kullanmayı denemişler, bunlarla düşmanlarının su ve gıda kaynaklarını kirletmeye çalışmışlardır. XV. yüzyılda Avrupalı askerler çiçek virüsü ile kontamine edilmiş battaniye ve giysileri, Güney Amerika Yerlilerine vererek bu virüsü biyolojik silah olarak kullanmışlardır. 1757-1767 Fransız-Yerli Savaşı'nda da İngiliz askerleri çiçek virüsü ile kontamine battaniyeleri kullanarak Amerikan Yerlileri arasında çiçek hastalığı salgını çıkartmışlardır. Körfez krizi ile birlikte Irak'ın *Bacillus anthracis*, rotavirus, deveçeçiği virusu, aflatoksin, botulinum toksini, mikotoksinler ve buğday pas hastalığı üzerinde çalıştığı ortaya çıkmıştır (3,4).

Biyolojik savaş araçları, bakteri, protozoa, riketsia, virus ve mantar vb. yaşayan mikroorganizmaları içerdiği gibi bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinleri de kapsar. Bazı yazarlar toksinleri kimyasal madde olarak kabul ederken, çoğunluğu 1972 yılındaki Biyolojik Silahlar Konvansiyonu'nda belirtildiği gibi biyolojik ajan olarak kabul etmektedir (5).

[1]Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Laboratuvar Şefliği, Sıhhiye - Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Yavuz UYAR, R.S.Hıfzıssıhha Merk.Bşk. Viroloji Lab.Şef., Sıhhiye - Ankara
Tel: +90 (312) 458 20 00 / 2452 e-posta: yuyar@hotmail.com

ABD'deki Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından biyolojik ajanlar üç kategoriye ayrılmıştır:

Kategori A : Kişiden kişiye bulaşın oldukça kolay olduğu, ölüm oranı yüksek, halk sağlığını tehdit eden, panik ve sosyal kaosa yol açabilecek nitelikteki biyolojik ajanları kapsamaktadır.

Kategori B : Yayılımı, morbidite ve ölüm oranı daha düşük olan ajanları içerir.

Kategori C : Üretimi ve yayılımı kolay, morbidite ve ölüm oranı yüksek olan ajanları kapsamaktadır.

Variola virüsü, viral hemorajik ateş etkeni olan Filovirüsler (Ebola, Marburg virüsleri) ve Arenavirüsler (Lassa, Junin virüsleri) kategori A'da; viral ensefalit virüsleri, Alfavirüsler (Venezuella, doğu, batı at ensefaliti virüsleri) kategori B'de; Nipah virüsü, Tickborne (kene kaynaklı) ensefalit virüsü, Tickborne hemorajik ateş virüsleri ve Hanta virüs gibi yeni ortaya çıkan viral ajanlar ise kategori C'de sınıflandırılmışlardır (1,6).

Hayvanlar ve toprak ürünleri hedef alınarak yapılacak saldırılar ise agroterörizm olarak adlandırılmaktadır. Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu (Office International des Epizooties-OIE) olası agroterörizm ajanlarını iki kategoriye ayırmıştır:

Kategori A : Ulusal sınır tanımadan, sosyoekonomik veya halk sağlığı sorunu oluşturabilecek, uluslararası hayvan ve hayvansal ürün ticareti için büyük önemi olacak tehlikeli ve hızlı yayılan bulaşıcı hastalıkları kapsar.

Kategori B : Sosyoekonomik, halk sağlığı, hayvan ve hayvansal ürünlerin uluslararası ticaretinde önem taşıyacak bulaşıcı hastalıkları içermektedir.

Agroterörizm ajanlarından kategori A'da yer alan viral etkenler; şap virüsü, mavidil virüsü, Newcastle hastalığı virüsü, klasik domuz ateşi virüsü, kanatlı influenza virüsüdür. Kategoti B'de yer alan viral etkenlere kuduz, deli dana hastalığı, sığır lökozu, scrapie, maedi-visna, at çiçeği, sazan yaz viremisi, ördek enterit virüsü örnek verilebilir. Agroterörist ajanların üretimi ve kullanımı sırasında saldırganların etkilenme olasılığı bulunmadığından bu tür saldırılar daha kolay gerçekleştirilebilecektir. Ayrıca bu tip saldırılarda, etkenin doğal kaynaklı olmadığının ayırt edilmesi daha güçtür (7).

CDC biyolojik ajanlar ile ilgili uzun bir liste yayınlamasına rağmen; Ferguson (8) bu listeyi sınırlayarak biyolojik silah olarak kullanılabilecek olası ajanları Tablo 1'de verildiği şekilde listelemiştir.

Tablo 1. Sınırlı sayıda viral biyolojik ajanları kapsayan CDC listesi

Viral Biyolojik Ajanlar (Sınırlandırılmış liste-CDC)
At Morbilivirüsü
Doğu At Ensefalit Virüsü
Ebola Virüs
Güney Amerika Hemorajik Ateş Virüsü grubu
Hanta virus (Pulmoner sendrom oluşturan)
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü
Lassa Ateşi Virüsü
Marburg Virüsü
Rift Valley Virüsü
Sarıhumma Virüsü
Tick-Borne Ensefaliti (TBE) kompleksi
Variola Major Virüsü
Venezüella At Ensefaliti Virüsü

Peruski (9) potansiyel viral biyolojik ajanları ve bu ajanların tanısında kullanılması önerilen tanı yöntemlerini Tablo 2'deki şekilde özetlemiştir.

Tablo 2. Potansiyel viral biyolojik ajanlar ve tanı yöntemleri

Viruslar	Standard	HHA	ELISA	TRF	PCR
Dengue	Kültür, KF, IFA	X	X		X
Ebola	Kültür, EM, IFA	X		X	
Rift Valley Virüsü	Kültür, IFA		X		X
SARS	Kültür ?		X		X
Variola major	Kültür, EM	X	X		X
West Nile Virüsü	Kültür, Seroloji		X		X
Sarıhumma Virüsü	Kültür, KF, IFA		X		X

KF : Kompleman Fiksasyon,
IFA : İmmünfloresan Assay,
EM : Elektron Mikroskopi,
HHA : Hand-held Assay,
ELISA : Enzim İmmünsorbent Assay,
TRF : Time-resolved floresan assay,
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu.

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK KULLANILABİLECEK VİRÜSLER

A- ÇİÇEK

A-1. Çiçek Virüsü (Variola Virüs):

Çiçek virüsü, Orthopoks virüs genusu üyesi, kompleks yapıda çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Orthopoksvirüsler, virüsler içinde en büyük ve kompleks yapılı olanlardandır. Maymunçiçeği, vaccinia ve inekçiçeği virüsü de insanları enfekte edebilmektedir, ancak sadece variola virüs insandan insana kolayca bulaşabilmektedir. Zoonotik bir hastalık olan maymunçiçeği, orta ve batı Afrika'da tropikal yağmur ormanlarında saptanmış ancak insanlar arasında kolayca geçtiği gözlenmemiştir. Vaccinia ve inekçiçeği nadiren insandan insana yayılabilir. Variola virüsün bilinen bir hayvan veya insekt rezervuarı veya vektörü yoktur (10).

Çiçek virüsünün vaka-ölüm oranı aşısız toplumlarda %30 veya üzerinde olduğundan, biyolojik silah ajanı olarak kullanılımı toplum için tehlikeli bir tehdit oluşturmaktadır (10,11). Somali'de 1977'deki son çiçek (smallpox) vakasının görülmesinden sonra, 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çiçek hastalığının eradike olduğu ilan edilmiştir. Eradikasyondan sonra DSÖ tarafından, yalnızca CDC ve NPO (Bilimsel ve Üretimsel Birlik-Novosibirsk-Rusya) Laboratuvarlarında virüs stoklarının saklanmasına izin verilmiştir (12). 1999 yılında toplanan Dünya Sağlık Asamblesi 2002 yılında bunların da imha edilmesi kararını almıştır. Bununla birlikte, gizli Variola virus stoklarının biyolojik savaş silahı olarak veya biyoterörist amaçlar için kullanılması olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle bütün hekimlerin çiçek hastalığının klinik, epidemiyolojik özelliklerini ve ayırıcı tanı kriterlerini biliyor olması önem kazanmaktadır (13).

Variola enfeksiyonu, variola major ve minör olmak üzere iki farklı klinik oluşturmaktadır. Variola majorde vaka ölüm oranı %30'lara ulaşabilirken, alastrim olarak da adlandırılan variola minörde bu oran %1'in altındadır (2,10). Doğal enfeksiyon virüsün orofaringeal veya respiratuvar mukozaya yerleşmesi ile gerçekleşir. Enfektif dozu 10-100 mikroorganizma gibi çok düşük olduğu için bulaştırıcılık çok yüksektir. Bulaşma solunum yolundan veya lezyon teması ile gerçekleşir. Bulaşma sonrası ilk dört günde aşılama ile mortalite/morbidite düşürülebilir. Virüsün kuluçka süresi bir-iki haftadır. Virüsün bölgesel lenf nodlarına hareketi ve orada çoğalmasından sonra üçüncü veya dördüncü günde asemptomatik bir viremi gerçekleşir. En yüksek bulaştırıcılık inkübasyon dönemi ile ateşli dönemdedir ve orofarinks ana odaktır. Virüs dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında çoğalır (10,12).

Klinik hastalık 12-14 günlük bir kuluçka dönemi sonrası gerçekleşir. Yüksek ateş, kırgınlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, bazen ağır karın ağrısı veya konfüzyon ile karakterize prodromal dönem görülür. Hastalar bu kuluçka ve prodromal dönemlerde bulaşıtırıcı değildir. 3-4 gün süren prodromal dönem ardından, orofaringeal mukoza, yüz ve ön kollarda makülopapüler döküntü izlenir. Ağız ve faringeal bölgedeki lezyonlar ülsere olduğundan tükürük sıvısına çok miktarda virüs bulaşı gerçekleşir ve üç haftalık bulaştırıcılık dönemi başlar. Çiçek döküntüsü hızla gövde ve bacaklara yayılır. Lezyonlarn hepsi aynı seyri gösterir. Döküntü başlangıçta veziküler (hastalığın 3-4.günü), takibinde püstüler (7-9.günler), kurutlanmayı takiben (12-13. günler) kabuklanma şeklindedir. Çiçek vezikülleri dokunulduğunda sert olarak hissedilir. Püstüller tipik olarak halka şeklinde, sert, ağrısız ve deri dokusuna yapışıktırlar. Çiçek döküntüleri sentrifugal yayılımlı olup, yüz, el ve kollarda yaygındırlar. El ayası ve ayak tabanında da lezyonlar gözlenebilir. Hastalıkta son kabuğun düşmesi ile bulaştırıcılık dönemi sona ermektedir (3,10) .

Ayırıcı tanıda varicella, dissemine herpes zoster, impetigo, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, insekt sokması, sekonder sifiliz ve el-ayak-ağız hastalığı akla gelmelidir. En çok benzerlik gösteren suçiçeği (varicella) ile bazı özellikleriyle ayırılır: Suçiçeğinde yeni lezyonlar her birkaç günde bir meydana gelir, farklı gelişim dönemlerindeki döküntüler birarada gözlenir, ayrıca lezyonlar daha yüzeyel olup hiçbir zaman el ayası ve ayak tabanında görülmezler (10).

Çiçek vakalarının %90'ı klinik olarak karakteristik ve endemik alanlarda rahatça tanınabilirse de, hemorajik ve malign formlarının tanınması güç olabilir. Hemorajik formda eritem, takibinde peteşi, deri ve müköz membranlarda kanama ve döküntüden beş veya altı gün sonra ölüm görülür. Çoğunlukla ölümcül olan malign formda ise döküntüler püstüler forma dönüşmez, yumuşak, yüzeyel, ellemeyle kadife hissi veren şekil alır. Eğer hasta yaşarsa lezyonlar kabuklanmadan kaybolurlar, bazı ağır vakalarda ise dermis tabakası soyulur (3,10).

Bir salgın sırasında çiçek hastalığının laboratuvar tanısının konması önemlidir. Biyolojik silah olarak aerosolle kullanımı sonucu oluşan enfeksiyonda kitle taraması için boğaz sürüntüsü ve lezyon örneği alınmalıdır. Ateşli dönemde oluşan antikorlar virüsü kandan elimine eder; bu arada virüs dokularda, özellikle epidermiste depolan-mıştır (10).

Hasta numuneleri önceden veya aynı gün aşılanmış, eldiven ve maske takan bir sağlık personeli tarafından toplanmalıdır. Bistirünün kör ucu ile veziküler veya püstüler lezyonlar açılır, içindeki sıvı pamuklu eküvyon çubuğuyla toplanır. Kabuklar penset ile alınabilir. Örnekler ağzı kapalı bir tüpe alınır ve kırılmayacak biçimde iç içe yerleşebilen iki kutuya yerleştirilir ve sağlık otoritesinin belirlediği referans laboratuvara önceden haber verilerek gönderilir. Referans laboratuvarda salgının variola virus ile kaynaklandığı kanıtlanırsa, klinikleri uyan diğer vakaların laboratuvar doğrulamasına gerek kalmayabilir (10).

A-2. Laboratuvar Tanısı:

Sağlık Bakanlığı çiçek hastalığının tanısında aşağıdaki laboratuvar bulgularından en az birinin saptanmasını istemiştir (13):

- Klinik örneklerden (deri lezyonundan veziküler sıvı, karaciğer, dalak, akciğer, böbrek otopsi doku örnekleri) yapılan hücre kültürü ve/veya korioallontoik membran kültüründe virusun izolasyonu,
- Elektron mikroskopta virusun izolasyonu,
- Serolojik olarak akut ve konvelesan faz serum örneklerinde 4 kat antikor titre artışının gösterilmesi (Laboratuvar tanısı yalnızca uluslar arası yetkilendirilmiş merkezlerde konur).

Kan veya deri lezyonlarından alınmış materyalin 12-14 günlük tavuk embri-yolarının koryoallontoik membrana inokülasyonu sonrası 2-3 gün içerisinde poks lezyonları görülebilir, lezyonun morfolojisi ile variola veya vaccinia ayrımı mümkündür. Variola virus birçok insan doku kültürü veya faklı hayvan hücrelerinde üretilebilir. Bu amaçla insan embriyonik hücre serileri veya maymun böbrek hücreleri en çok kullanılanlardır. 5-8 gün içersinde sitopatik etki gözlenir, takibeden 48 saat içersinde de eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar (Guarneri cisimleri) belirir (10,13).

Mikroskobik inceleme ile deri lezyonlarından alınmış materyallerden Giemsa boyalı yaymalarda Guarneri inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Elektron mikroskobu ile Orthopoxvirus morfolojisinde viral partiküller saptanabilir (1,10).

Kan, vezikül sıvısı, püstül sıvısı, kurut veya kabukların salin ekstraktları hastalığın farklı evrelerinde çözünür antijenler içerir. Bu antijenler kompleman fiksasyon, immunofloresans ve Ouchterlony teknikleri ile gösterilebilir. Serolojik tanı kompleman fiksasyon veya hemaglütinasyon önleyici antikorlardaki dört kat titre artışının gösterilmesi ile konulabilir. Serolojik cevap immün düzeyleri farklı olan, döküntüsüz seyreden, variola sine eruptione kliniği gösteren hastalarda değişkenlik gösterebilir (10,13).

Çiçek hastalığının hızlı tanısı için virusun PCR ile gösterilmesi mümkündür (10,13).

A-3. Tedavi, Aşı ve Korunma :

Çiçek tanısı alan ve şüphelenilen tüm vakalar acilen karantinaya alınmalı, ev içi veya yüz yüze temas etmiş herkes aşılanmalı ve izleme alınmalıdır. Aerosol yol ile bulaş hızlı olduğundan tanımlanmış vakaların hastaneye yatırılması, nozokomiyal salgına yol açabileceğinden önerilmemektedir.

Çiçek hastalarının virüs partikülü taşıyan materyalleri (kurumuş sıvılar ve kabuklar) oda sıcaklığında bir yıla kadar bulaştırıcılığını koruyabilir. Bulaştırıcılık, +4°C' de birkaç ay, -20°C ile -70°C arasında yıllarca sürebilir. Hastaların

elbiseleri, yatak takımları ve eşyaları dekontamine edilmelidir. İnaktivasyon kloroform veya quaterner amonyum bileşikleri ile sağlanabilir. 10 dakika 60°C'de ısıtma veya otoklavlamada virüsün canlılığını yok eder (14).

Hastalar için destekleyici tedavi dışında çok fazla yapılabilecek bir şey olmadığından evde bakımları yeterlidir. Enfekte hastalara destekleyici tedavi yanısıra nadiren sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Temas sonrasında tercihen ilk 24 saat içinde başlanarak, 3 gün boyunca 0,6 ml/kg IM yolla "vaccinia immunglobulin" verilmesi koruyucu olabilmektedir (10,15).

DNA polimeraz inhibitörü olan cidofovir'in temastan 1-2 gün sonra kullanılması ile çiçek enfeksiyonu önleyebileceği deneysel çalışmalarda gözlenmiştir (16). Ancak bu tedavinin erken dönemdeki aşılamadan daha etkin olduğunu gösteren bir bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca intravenöz yoldan verilmesi ağır böbrek hasarı oluşturabilir (10).

Laboratuvar tanısı ile doğrulanmış bir çiçek vakası uluslararası öneme sahiptir ve sağlık otoritesine hızla bildirilmelidir. İndeks vaka ile teması olan ve özellikle aşılanmamış kişiler 17 gün solunum izolasyonu olan karantinaya alınmalıdır. Çiçek vakası ile temas eden veya biyolojik silah olarak maruz kalan herkes hemen aşılanmalıdır (17).

Aşılamada, canlı attenüe virus intradermal yoldan yapılmaktadır. Standart aşı üretimi vaccinia virüsün hayvan derisinde çoğaltılmasıyla gerçekleştirilmektedir. 1970'lerin başlarında tavuk koryoallontoik membran veya primat hücre kültürlerine virüsün ekimi ile modern aşı üretim çalışmaları başlamıştır. Pürifiye çözünür antijenleri içeren bir aşı da mevcuttur. Standart aşı ile koruyucu bağışıklık, aşılama sonrası 7-10 günde başlar. Eğer temas sonrası 3-4 gün içerisinde aşılama yapılır ise korunma sağlanabilir. Temastan sonraki 5. günde aşı hastalığı hafifletebilir. Koruyucu bağışıklık 3-7 yıl kadar sürer. Her üç yılda bir aşılama yapılırsa kesintisiz bağışıklama sağlanır. Başarılı bir aşılamadan sonraki birinci yılda hafif seyirli çiçek vakaları gözlendiğinden, temas hikayesi olanların yeniden aşılanması önerilmektedir. Temas riski olan sağlık çalışanlarının her yıl aşılanmaları önerilmektedir. Standart aşı ile aşılama güvenli sayılırsa da bazı komplikasyonları bildirilmiştir. Bağışıklık yetersizliği veya ekzamalı hastalarda deri komplikasyonları (eczema vaccinatum) görülebilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar, aşılama bölgesinde allerjik reaksiyonlar, vaccinia gangrenosa, aşılama bölgesinden virüsün yayılımı ile göz enfeksiyonları, postvaccinal ensefalit ve intrauterin vacciniadır (3,17,18).

Aşılama nedeni ile tedavi gerektirmeyen cilt komplikasyonları milyonda 700 kişide gözlenmekte, ağır komplikasyonlar ise ilk aşılamada milyonda 40 kişiden daha azında saptanmaktadır. Her bir milyon doz aşılamada gözlenen ölüm bir kişidir. Aşılama hamilelerde, ekzama gibi akut veya kronik deri şikayetleri olanlarda, immünsüpresif kişilerde ve aşı komponentlerine allerjisi olanlarda kontrendikedir(18).

B- ENSEFALİT ETKENLERİ

B-1. Alfa Virüsler

Sivrisinekler ile bulaşan pozitif polariteli RNA virüsleridir. Togaviridae ailesinde yer alırlar. Bulaşma döngüsünde kuşlar, memeliler ve sivrisinekler vardır. Alfa virüsler antijen yapılarına göre altı gruba ayrılmışlardır. En önemlileri Doğu At Ensefaliti (EEE), Batı At Ensefaliti (WEE) ve Venezuella At Ensefaliti (VEE) virüsleridir (19).

İnsandan insana geçişleri nadir gözlense de, VEE düşük infektif dozu, kolay üretimi ve aerosolizasyon veya enfekte sivrisineklerle salınımının mümkün olması nedeniyle etkili bir biyolojik silah olarak üzerinde çalışılmıştır. Ayrıca bazı formları olfaktör sinir aracılığıyla merkezi sinir sistemine kolayca yayılabilmesi biyolojik silah olarak etkinliği daha da arttırmaktadır (3).

Bu virüslerle Orta Amerika, Meksika ve nadiren de ABD'de vakalar gözlenir. Tek tırnaklılar çoğalmaları için konaktır ve sivrisinekler de enfeksiyonlar için kaynak teşkil ederler. WEE veya EEE enfeksiyonları klinik olarak VEE enfeksiyonlarından ayrılamazlar. İnsan enfeksiyonları zaman zaman salgın atakları şeklinde tekrarlar, en son 1995 yılında Venezu-

ella ve Kolombiya'da 100.000 kişinin enfekte olduğu bir atak görülmüştür. VEE at popülasyonunda kayıplara yol açabilir. Atlardaki doğal enfeksiyon %30-90 mortalite ile sonuçlanabilir (3,20).

Alfavirüs genusundaki bu üç virüsün nöroinvazyonu bazen epidemik boyutlarda gözlense de, enfeksiyonların çoğunluğu sistemik, viral febril sendromlar olarak ortaya çıkar. Vakalarda ateş, baş ve kas ağrıları görülür. Bu sebeple, muhtemel bir biyolojik silah saldırısında, nörolojik hastalık yanısıra febril hastalıkların ayırıcı tanısında alfavirüsler akla getirilmelidir. Etkene göre değişmekle birlikte alfavirüs ensefaliti; ateş, baş ağrısı, konfüzyon, disfazi, kasılma nöbetleri, parezi, ataksi, myoklonus ve/veya kranial sinir tutulumu ile karakterizedir (3,17).

B-1. a) Venezüella At Ensefaliti (Venezuelan Equine Encephalitis=VEE) Virüsü

VEE, bir biyolojik silah olarak kullanıldığında tüm insan infeksiyonları semptomatik olacaktır. Hastalık çok kısa süren kuluçka dönemi sonrası şiddetli ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma ile kendisini gösterir. Fotofobi, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kusma da sık gözlenen semptomlardandır. Birkaç gün içerisinde ateş düşer fakat baş ağrısı ve halsizlik bir süre daha devam eder. Olguların yaklaşık %7'sinde ensefalit gelişir ve nörolojik semptomlar görülür. Ensefalit olgularında mortalite oranı yaklaşık % 20'dir (19).

EEE ve WEE'de de benzer klinik gözlenir. Erişkinler nörolojik hastalığın belirmesinden önce 11 gün kadar süren febril sendrom gösterebilirler. Semptomlar sıklıkla bitkinlik, baş ağrısı, ateş ve takibinde bulantı, kusmadır. Viremi febril prodrom döneminde tespit edilebilir. Takip eden birkaç gün içinde, uyku hali veya deliryuma kadar ilerleyen semptomlar koma ile sonlanabilir. Her üç virus ile enfekte hastalarda, febril dönemin başlangıcında lökopeni gözlenirken, daha sonrasında lökositoz görülür. VEE enfeksiyonlarında serum aspartat aminotransferaz seviyeleri sıklıkla yükselir. Santral sinir sistemi tutulumu olan vakalarda, beyin omurilik sıvısında (BOS) $500x10^6$/L hücre sayısına kadar lenfositik pleositoz gözlenir. EEE ile enfekte hastalarda lumbar ponksiyon açılış basıncı yüksektir ve BOS pleositozu $2x10^6$/L hücreye ulaşır (20).

B-1. b) Doğu At Ensefaliti (Eastern Equine Encephalitis=EEE) Virüsü

EEE virüsü 1933 yılında atlarda görülen enfeksiyonlardan izole edilmiştir. ABD ve Kanada'da saptanan bu enfeksiyon oldukça nadir görülür. Kuşlar arasında *Culiseta melanura* sivrisineği tarafından bulaştırılmaktadır. Diğer sivrisinekler tarafından kuşlardan alınan virüs, at ve insan gibi son konaklara taşınır (19).

Arbovirüs ensefalitlerinde en ağır olanı EEE enfeksiyonlarında yüksek mortalite ve ağır nörolojik sekel görülür. Vaka ölüm oranları %50-75 civarındadır, ancak asemptomatik veya hafif klinikli hastaların bildirilmeyebileceği de unutulmamalıdır. Sağ kalanların %30 kadarında, kasılma nöbetleri, spastik paralizi, kranyal nöropati gibi nörolojik sekeller kalır (21).

Yaşlılar, bebekler, bataklıklar civarında yaşayanlar ve veterinerler risk altındadır. Mayıs ve ekim ayları arasında görülür. Viseral ve pulmoner konjesyon, pnömoni ve beyinde ödem vardır. Yaklaşık bir haftalık kuluçka süresinden sonra, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, fotofobi ve halsizlik saptanır. Bazı hastalarda bu semptomlar birkaç gün sürer ve hastalar iyileşebilir. Bazı hastalarda ise ateş 39°C'ye kadar çıkar, meninks irritasyon bulguları ve beyin ödemi ortaya çıkar (19).

B-1. c) Batı At Ensefaliti (Western Equine Encephalitis=WEE) Virusu

VEE'de olduğu gibi WEE erişkin insanlarda, atlara ve çocuklara nazaran daha az virulandır, ölüm oranları ve nörolojik sekel daha azdır. EEE'de olduğu gibi, bebekler; yaşlılar WEE enfeksiyonuna daha duyarlıdır ve ağır klinik enfeksiyona ve nörolojik sekel gelişimine bağlı olarak vaka ölüm oranı %10'ları bulabilir. Bazı hastalarda kalıcı motor zayıflık, beyinsel beceri kayıpları, kasılma nöbetleri gözlenebilir, çocuklarda yaş küçüldükçe nörolojik sekel sıklığı da artmaktadır (19,20).

ABD, Kanada, Meksika, Brezilya, Arjantin ve Uruguay'da enfeksiyonlar görülmektedir. Yaşlılar,

yenidoğanlar ve tarımsal alanlarda yaşayanlar risk altındadır. Sivrisineğin uzun uçuş mesafesi olması nedeniyle kentlerde yaşayanlar da enfekte olabilirler. Çok kısa bir kuluçka döneminden sonra baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, kas ağrısı ve halsizlik görülür. Bu semptomlar bir haftadan fazla devam eder. Yenidoğanlarda klinik tablo daha hızlı ve ağır seyreder (19).

B-2. Laboratuvar Tanısı:

Alfavirüs ensefalitlerinde spesifik tanı virüs izolasyonu veya serolojik testlerle mümkündür. VEE ve WEE'de virüs izolasyonu akut hastanın boğaz çalkantı sularından gerçekleştirilebilir. Ensefalit semptomları gelişen hastada viremi nadiren saptanabilir. Bu hastalarda, hemaglütinasyon inhibisyon, ELISA veya plak redüksiyon nötralizasyon antikorları hastalığın ikinci haftasında sıklıkla saptanabilir. Akut faz serumlarında IgM antikorları saptanır. Konvalesan serum örneklerinde dört kat titre artımı veya virüs izolasyonu tanı için yeterli ise de diğer alfavirüslerle serolojik çapraz reaksiyonlar nedeniyle nötralizasyon testleri tercih edilmelidir. VEE izolatlarının alt tip ayrımı, çapraz nötralizasyon testleri veya nükleotid dizilim analizi ile yapılabilir. Virüs ensefalit vakalarında BOS'da nadiren izole edilebilirken, postmortem beyin dokusunda sıklıkla saptanabilir (17,20).

Virus ilk 3 gün içinde kandan izole edilebilir. İlerleyen günlerde bu şans azalarak devam eder. PCR akut dönemde elde edilen serum örneklerinde yararlıdır (19).

B-3. Tedavi, Aşı ve Korunma:

Flavivirüs enfeksiyonlarından korunmak için vektör mücadelesi şarttır. Hastalığın yayılımını önlemek için sivrisinek kontrolü, çoğalmalarını sağlayan olumsuz koşulların düzeltilmesi, larvasidlerin ve yetişkin sivrisineklere etkili olan ilaçların uygulanması önemlidir. Kişilerin sivrisineklerin yoğun olduğu bölgelerde kapalı giysiler, açık kalan kısımları için ise repellent kullanmaları (permethrin, dietilbetilbezamid vb.) önerilmektedir (19).

Alfavirüs ensefalitleri için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi, antikonvülzan ilaçlar veya havayolunun korunması gibi spesifik semptomlara yönelik olacaktır. WEE ile enfekte hastalarda özellikle önemli bir problem olan yüksek ateş için ateş düşürücü kullanılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. İnsan ve hayvanlarda yapılan gözlemler, virus nötralize edici antiserum tedavisinin, eğer beyin enfeksiyonu gelişmiş vakalarda, hastalığın ilerlemesini durdurmakta etkili olmadığını göstermiştir. VEE enfekte farelerde IFN-α ile tedavide sağ kalımın artabildiği bildirilmiştir (3,22).

VEE ile enfeksiyon sonrası homolog serotip immünite ömür boyu olsa da, farklı serotipler için çapraz immünite zayıf ya da hiç yoktur ve yeterli immünizasyonun sağlanması için polivalan aşılarının uygulanması gerekmektedir. Hayvanlar için kullanılan canlı TC-83 aşısı vardır. Gerek TC-83 ve gerekse ölü TC-84 aşıları ile deneysel insan çalışmaları yapılmış ve başarılı bulunmuştur (19). TC-83 ile aşılama sonrası %20 kişide ateş, kırgınlık, baş ağrısı gözlenmekte ve bunların yarısında 1-2 gün yatak istirahatini gerektirecek kadar ağır olmaktadır. Deneysel olarak formalin ile inaktive edilmiş VEE, WEE, EEE aşıları bulunmakla birlikte, bunların çoklu enjeksiyon gerektirmesi ve immünojenitesinin zayıf olması dezavantajlarıdır (3,17). Canlı attenüe ve VEE yapısal gen bölgesini kodlayan rekombinant aşılar üzerinde de çalışılmaktadır (23)

C- HEMORAJİK ATEŞ ETKENLERİ

C-1. Arenavirüsler, Bunyavirüsler, Flavivirüsler, Filovirüsler

Lipid zarflı RNA virüsleridir, hayvan veya insekt konak rezervuara gerek duyarlar. Coğrafik olarak özel bölgelere kısıtlıdırlar ve zoonotik enfeksiyonlara yol açarlar. İnsan hastalıkları nadirdir ve enfekte hayvanların kontamine salya, idrar veya dışkılarına kazara teması veya böcek ısırmasıyla bulaşırlar. İnsandan insana kontamine doku veya vücut sıvıları ile bulaşları da söz konusudur (3,19,24).

Viral hemorajik ateş (VHA) etkenleri; *filovirüsler* (Ebola ve Marburg viruslar), *arenavirüsler* [Lassa ateşi, Güney Amerika hemorajik ateş virüsleri (GAHA)], *bunyavirüsler* [Hantavirusler, Rift vadisi ateşi ve Kırım-Kongo

hemorajik ateş virüsü (KKHA)], *flavivirüsler* [Dengue hemorajik ateşi virüs (DHA), kene kaynaklı ensefalit, sarı humma virüsü] olarak sayılabilirler. Rift vadisi ateşi ve sarı hummanın insandan insana geçişi gözlenmemiştir (3,24). Borio ve ark. (24) Biyolojik silah olarak kullanılabilecek viral hemorajik ateş etkeni virüsleri Tablo 3'te özetlemişlerdir.

VHA virüslerinin farklı vektör ve rezervuarları vardır. DHA için *Aedes* sivrisinekleri vektör, maymunlar rezervuar görevi görürler, Ebola virüs için kesin bir bilgi yoktur, Marburg virüsünün maymunlarda görüldüğü bildirilmiştir. KKHA için *Hyalomma* keneleri vektör, vahşi hayvanlar rezervuardır. Rift vadisi ateşi için sivrisinekler vektör, koyunlar rezervuar görevi görürler (24).

VHA ajanı ile doğal enfeksiyon belirli coğrafik alan ile sınırlıdır ve insanlara enfeksiyon sıklıkla sivrisinek, kene ısırması veya enfekte hayvanlarla direkt temas veya kontamine aerosoller yoluyla bulaşır. Kontamine tıbbi cihazlarla temas sonrası, insanlara Ebola virüs bulaşı bildirilmiştir. Ebola/Marburg, KKHA, Lassa ateşi ve Junin virüsünün de insandan insana bulaştığı bilinmektedir (24).

C-1. a) Filoviridae: Ebola ve Marburg Virüsleri

Filovirus ailesi içinde yüksek mortalite ile seyreden kanamalı ateşe neden olan Ebola ve Marburg virüsleri bulunur. Negatif polariteli tek iplikçikli RNA virüsleridir. Ebola virüsünün dört subtipi bulunmaktadır: Zaire, Sudan, Ivary Coast ve Reston. Marburg virüsünün subtipi bulunmamaktadır. Yüksek virulansa sahip olan Filoviruslar oda ısısına oldukça dayanıklı olup 60°C'de 30 dakikada inaktive olurlar (19,24).

Marburg virüsü ilk defa 1967 yılında Almanya (Marburg) ve Yugoslavya (Belgrad)'da maymun böbrek hücre kültürü ile çalışanlarda meydana gelen kanamalı ateş olgularından izole edilmiştir. Bu salgında 31 olgu bildirilmiş ve yedisi hayatını

Tablo 3. Viral Hemorajik Ateş (VHA) Etkenleri

Aile	Genus	Virus	Hastalık	Doğal vektör	Coğrafik dağılım
Filoviridae	*Filovirüs*	**Ebola ***	Ebola kanamalı ateşi	Bilinmiyor	Afrika
		Marburg *	Marburg kanamalı ateşi	Bilinmiyor	Afrika
Arenaviridae	*Arenavirüs*	**Lassa ***	Lassa ateşi	Rodent	Batı Afrika
		New World Arenaviridae *,**	Yeni dünya kanamalı ateşi	Rodent	Amerika kıtası
Bunyaviridae	*Nairovirüs*	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever	Kırım Kongo kanamalı Ateşi	Kene	Afrika, Orta Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu
	Phlebovirüs	**Rift Valley Fever ***	Rift Vadisi Ateşi	Sivrisinek	Africa, Arabistan, Yemen
	Hantavirüs	Renal sendromlu hemorajik ateş ajanı	Renal sendromlu kanamalı ateş	Rodent	Asya, Balkanlar, Avrupa
Flaviviridae	*Flavivirüs*	Dengue	Dengue ateşi, Dengue kanamalı ateşi, Dengue şok sendromu	Sivrisinek	Asya, Afrika, Pasifikler, Amerika
		Yellow fever *	Sarıhumma	Sivrisinek	Afrika, Tropikal Amerika
		Omsk Hemorrhagic Fever *	Omsk kanamalı ateşi	Kene	Orta Asya
		Kyasanur Forest disease *	Kyasanur orman hastalığı	Kene	Hindistan

* Olası biyolojik silah ajanı olabilecek hemorajik ateş etkeni virüsler.
** New World Arenaviridae genusu: Machuqo, Junin, Guanarito ve Sabia türlerini içerir.

kaybetmiştir. Marburg ve Ebola virüsü ile bugüne kadar 18 salgın ve yaklaşık 1500 vakanın olduğu bildirilmiştir. Vakalar daha çok Afrika'da saptanmıştır (24).

Marburg enfeksiyonu 1975 yılında Güney Afrika'da üç olgu, 1980 yılında Kenya'da iki olgu olarak tekrar görülmüştür. 1987 yılında ise bu bölgeye giden bir turistte enfeksiyon saptanmış ve turist ölmüştür (19).

1976 yılında Zaire (şimdiki adıyla Kongo Demokratik Cumhuriyeti)'de kontamine şırınga iğnesi yaralanmasıyla 318 kişide Ebola virüs enfeksiyonu oluşmuş ve 85 (%26.7)'i ölmüştür. Perkütan yaralanma ile mortalite oranı çok yüksektir. Filovirüsler mukozal temas ile de bulaşabilmektedir (24). Virüs ismini Zaire'deki küçük bir nehirden almaktadır. İnsanlar arasında yakın temas ve cinsel ilişki yanısıra iğne ve şırıngaların tekrar kullanılmasının hastalığın geçişinde önemli rolü olduğu gözlenmiştir. Ebola virüsü 1977 yılında Zaire, 1979 yılında Sudan'da tekrar görülmüş, 1995 yılında Kikwit (Kongo Demokratik Cumhuriyeti) salgınında 315 hasta tespit edilmiş, bunlardan 244'ü hayatını kaybetmiştir. İnsan derisi ve ter bezlerinde virüs kopya sayısının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaları takip eden üç sağlık personeli ve fiziki temas olmadan hastaları ziyaret eden beş kişin de enfekte olduğu belirlenmiştir (19,24). 2000 yılında Uganda'da 224 kişi Ebola salgınında ölmüştür. Kırk sağlık personelinden 22'sine izolasyon önlemleri ve enfeksiyon kontrol kriterleri (uzun koruyucu önlük, eldiven, cerrahi maske, galoş ve gözlük) uygulanmasına rağmen hastalık bulaşmıştır (24).

Marburg ve Ebola virüsleri doğrudan veya damlacık yoluyla geçiş göstermektedir. Filovirüs enfeksiyonlarında sağlık çalışanları her zaman risk altındadır. Ebola virüsünün epidemiler sırasında sağlık personeline geçiş hızının %81 gibi çok yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Aile bireyleri arasında enfeksiyon %5-16 arasında görülmektedir (19).

C-1. b) Arenaviridea: Lassa Virüsü ve New World Arenaviridae Genusu

Lassa ateşi etkeni olan Lassa virüsü ilk olarak Sirra Leone'de bir kemirici (rodent) cinsi olan Mastomy'den izole edilmiştir. İnsanlarda enfeksiyon, kemiriciler ile yakın temas sonucu ortaya çıkmaktadır. Diğer arena virüslerden farkı insandan insana bulaşabilmesidir. Hastaların vücut sıvıları ile temas eden sağlık personeli arasında nozokomiyal salgınlar görülebilir. Nijerya'da 1969 yılında indeks vakadan nozokomiyal yolla bulaşan ve ciddi pulmoner hastalık gelişen 16 ikincil vaka bildirilmiştir. Bu salgına damlacık yoluyla bulaşın neden olduğuna inanılmaktadır (19,24).

New World Arenaviridae genusu; Machuqo, Junin, Guanarito ve Sabia türlerini içerir (24). Arjantin kanamalı ateşi etkeni olan Junin virüsü 1958 yılında Arjantin'de tanımlanmıştır. Yetişkin erkeklerde sonbahar aylarında tarım alanında özellikle mısır tarlalarında çalışanlarda görülür. Kemiriciler rezervuardır, hastalık damlacık yoluyla, kontamine yiyeceklerle ve enfekte hayvanın kan ve dokusuyla temas sonucu bulaşır (19,24). Machupo virüsü Bolivya kanamalı ateşi, Guanarito virüsü Venezuella kanamalı ateşi etkenidir. Sabia virüsü ise Brezilya ve ABD'de laboratuvar çalışanları nda orta derecede kanamalı ateşe neden olmuştur (19).

C.1- c) Bunyaviridae: Rift Valley Virüsü, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, Hantavirüs

Rift valley virüsü, bunyavirüs ailesinden Phlebovirus genusu üyesidir. Rift Vadisi ateşi enfekte sivrisineklerin ısırması, enfekte hayvan dokularıyla direkt temas veya enfekte hayvan artıklarından virüsün damlacık yoluyla geçişi ile bulaşmaktadır. Hasta materyallerinin damlacık yoluyla sağlık personeline geçişi de olasıdır(24).

Eğer Rift Valley virusu, biyolojik silah olarak kullanılmış ise evcil çiftlik hayvanlarında (koyun, sığır, buffalo ve keçi) enfeksiyon görülebilir. 1977 yılında Mısır'da ve 2000 yılında Arap Yarımadası'nda viremili çiftlik hayvanlarından sivrisinek vektörlüğüyle geniş bir epizootik epidemi görülmüştür (24). Rift valley virüsünün vektörü olarak ABD'de sivrisineklerin *Aedes, Anopholes* ve *Culex* türlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (25).

Kısa bir kuluçka döneminden sonra ateş, kas ağrısı ve halsizlik görülür. Bu bulgular 2-5 gün içinde kendiliğinden iyileşir. Hastaların %10'unda

retinit ve vaskülit gelişir. %1'inde kanama ve sarılık görülebilir. %1'inde ise ensefalit tablosu gelişebilir (19).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü (KKHA), Bünyavirüs ailesinden Nairovirus genusundadır. Afrika, Orta Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da görülmektedir. Doğal vektörü kenelerdir. Hastalık ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı ile başlar. Semptomların ortaya çıkmasından 3-6 gün sonra hastalarda kısa bir iyileşme dönemi ardından kanama ortaya çıkar. Epistaksis, hematemez, melena ve hematüri görülür. Hepatorenal yetmezlik, şok, kanama ve koma gelişir. Mortalite %15-30 arasındadır (1,3,19).

KKHA Türkiye'nin de içinde olduğu yaklaşık 40 ülkeden rapor edilmiştir. Ülkemizde ilk olarak 2002-2003 yıllarında 19 şüpheli hastadan alınan 6 serum örneğini de KKHA virüsüne karşı oluşan IgM pozitif olarak bulunmuş ve iki örnekten virüs izole edilmiştir (26).

Hantavirüs enfeksiyonları, renal sendromlu hantaviral ateş (RSHA) veya hantaviral pulmoner sendrom (HPS) olmak üzere iki farklı klinik gösterirler. Hantavirüsler, fare, rat, tarla faresi gibi kemiricilerin parazitidirler ve artropodlarla bulaşmazlar. ABD'de izole edilen Sin Nombre, Asya'da izole edilen hemorajik ateşe neden olan Seoul virüs, İskandinav bölgesinde izole edilen Puumala ve Kore, Çin ve Rusya'da ağır formda RSHA'ya neden olan Hantaan virüs gibi farklı türleri saptanmıştır. Epidemiyolojik veriler enfeksiyonların kemirici ısırması veya kemiriciyle yakın temas sonrası gelişebileceğini göstermektedir. İnsandan insana geçiş bildirilmişse de çok nadirdir (3,27).

Tüm dünyada bulunmaları ve laboratuvar şartlarında üretimleri için çok temel viroloji bilgisinin yeterli olması biyolojik silah olarak kullanılabileceklerini düşündürmektedir. Popülasyonda immünitesinin az olması, farklı türlerinin bulunması, çapraz korunmanın nadir olması, kullanımda aşısının bulunmaması, bu ihtimali daha da arttırmaktadır. Sin Nombre virüsü aerosolize partiküllerle bulaşabildiğinden biyolojik saldırılarda kullanım şansı daha da yüksektir (3).

RSHA ve HPS'deki temel patofizyoloji vasküler disfonksiyondur. RSHA etken olan ajana göre farklı bulgular gösterebilir. En ağır seyirli RSHA etkenleri Hantaan ve Dobrova virüstür. RSHA klinik bulguları ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, göz ağrısını takiben hipotansiyon, proteinüri ile birlikte oligürik renal yetmezlik ve yoğun hemorajidir. Hantaan veya Dobrova virüs ile mortalite %5-10 civarlarında iken Puumala ile %1'den azdır (3,26).

RSHA vakalarında ribavirin etkili bulunmuşken, HPS'de Sin Nombre virüsüne etkisizdir. RSHA'de ribavirin mortaliteyi, renal yetmezlikteki oligüriyi ve hemoraji riskini azaltmaktadır. HPS için yapılacak tek şey destek tedavisidir. Bulaşın önlenmesinde solunum filtrelerinin kullanımı önerilmektedir. RSHA'ya karşı Asya'da inaktive bir aşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Hantaan viruse karşı aşı çalışmaları bulunmaktadır (3,26).

C-1. d) Flaviviridae: Dengue Ateşi, Sarı Humma, Omsk Kanamalı Ateşi, Kysanur Ormanı Hastalığı

Bu virüs ailesinde Dengue ateşi, Sarıhumma ateşi, Omsk kanamalı ateşi ve Kysanur ormanı hastalığı etkeni virüsler yer almaktadır. Sarıhumma etkeni Yellow Fever virüsü sivrisinekler yoluyla, Omsk kanamalı ateşi ve Kyasanur orman hastalığı etkeni virüsler ise enfekte kene ısırığı yoluyla geçmektedir. Flavivirüslerin insandan insana geçişi veya nozokomiyal yayılımı rapor edilmemiştir. Damlacık inhalasyonu yoluyla laboratuvar personeline bulaşan enfeksiyon bildirilmiştir (24).

Dengue kanamalı ateşi ve Dengue şok sendromu Dengue virüsünün neden olduğu şiddetli enfeksiyon tipleridir. Yılda yaklaşık 450.000 olgu rapor edilmektedir. Tayland'da oldukça yaygındır (50-300/100.000). Dengue kanamalı ateşi hastalığının temelinde, hastanın daha önce farklı bir Dengue virüs serotipi ile enfekte olması ve bağışık yanıtın ortaya çıkması rol oynamaktadır. Vektör *Aedes aegypti*'dir. Daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Kapiller damarlardan sızıntı ve kanama hastalığın temel patolojisidir. Ciddi bir klinik tablodur (3,19,24).

Sarı humma virüsünün bulaşma döngüsünde primatlar ve sivrisinekler yer almaktadır. İnsan-

lara bulaş vektörler (*Aedes aegypti*) aracılığı ile olmaktadır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler saptanır. Ateş, titreme, halsizlik, baş dönmesi, bulantı ilk bulgulardır. Viremik olan bu dönem 3-4 gün sürer. Hastalık 1-2 hafta içinde iyileşme veya ölümle sonuçlanır. Korunmada vektörlerle mücadele ön plandadır. 17D aşısı etkili bir koruma sağlamakta olup tek doz aşı yeterlidir (19).

Kyasanur orman hastalığı virüsü Hindistan'da izole edilmiş olup her yıl 400-500 vaka bildirilmektedir. Bulaşma döngüsünde *Ixoides* cinsi keneler, kemiriciler ve böcekler bulunur. Ateş, başağrısı, kas ağrısı, öksürük, bradikardi, dehidratasyon, gastrointestinal şikayetler ve ağır olgularda kanama görülmektedir. Hindistan'da civciv embriyo fibroblastlarından üretilen formalin ile inaktive edilmiş aşı kullanılmaktadır (19).

Omsk kanamalı ateşi Sibirya'da izole edilmiş olup *Ixoides* cinsi keneler ve kemiriciler bulaşmada rol oynar. Enfekte hayvanın kan ve diğer dokularına temas sonucunda hastalık insanlara da bulaşmaktadır. Kene ısırığı sonucu sporadik olgular bildirilmektedir. Özgül aşısı bulunmamaktadır (19).

C-2. Laboratuvar Tanısı:

Viral hemorojik ateş etkeni virüslerin tanısı Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve Rift vadisi ateşinde antijen tespiti ile mümkündür. PCR kullanılarak Dengue kanamalı ateşi ve Ebola virusu saptanabilir. İnsanlardan hantavirusların kültüre edilmesi oldukça zordur ve laboratuvar personeli için de risk teşkil eder. HPS tanısında cins veya tip spesifik primerlerin kullanıldığı PCR kullanılabilir (28).

Tanıda seroloji temel alınır, izole vakalarda ve geniş seroprevalans çalışmalarında enzim immüno testler duyarlıdır (3). Serolojik olarak (*immünfloresans* veya *ELISA*) Ebola/Marburg, Rift vadisi ateşi, Lassa ateşi, GAHA tanısı konabilir. Elektron mikroskopisi veya kültür ile de tanımlanmaları mümkündür. DHA dışında biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlarda çalışılmaları gereklidir (3,9,17,24).

C-3. Tedavi, Aşı ve Korunma:

Dengue kanamalı ateşi dışında hastaların kan ve vücut sekresyonları yoğun miktarda VHA virüsü içerebileceğinden hastane enfeksiyonlarının kontrolü önem kazanır. VHA şüpheli hastalar gözlendiğinde sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, sağlık çalışanları eldiven, maske, gözlük gibi kişisel korunma önlemleri almalı, VHA hastalarının diğer hastalardan ayrılması sağlanmalıdır. Yoğun tedaviye rağmen VHA hastalarında mortalite oranı komplikasyon gelişmemiş Dengue vakalarında %1 iken Ebola'da %90'lara kadar çıkabilmektedir (17,29).

Arjantin hemorajik ateşi için atenüe canlı bir viral aşının insanlarda ve hayvanlarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Lassa ateşi, Ebola ve Dengue ateşi için hayvanlarda deneysel aşı çalışmaları bulunmaktadır. İmmun serum veya ribavirinin VHA infeksiyonu etkeni virüslerden korunmayı sağlayabileceğini deneysel olarak gösteren nadir çalışmalar da bulunmaktadır (3).

SONUÇ

Virüslerin biyolojik silah olarak kullanımı, büyük kitleleri etkileyerek toplumsal harabiyete yol açabilecektir. Üretimlerinin yüksek teknoloji gerektirmemesi ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle kötü amaçlı kullanımları her zaman olasıdır.

Bilim adamları viral biyolojik ajanlara karşı her zaman hazır olmalılar ve bu ajanların kısa sürede tanısını sağlayacak metotlar ile koruyucu aşı ve tedavi yöntemleri için çaba sarf etmelidirler. Ayrıca ellerinde bu virüsleri bulunduran laboratuvarlar, izolatların güvenliği için özel tedbirler almalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Guarner J, Zaki SR: Histopatology and immunohistochemitry in the diagnosis of bioterrorism agents. J Histochem Cytochem 2006; 54(1): 3-11.
2. Spencer RC, Lightfott NF: Preparedness and response to bioterrorism. J Infect 2001; 43: 104-10.
3. Bronze MS, Huycke MM, Machando LJ, Voskuhl GW, Greenfield RA: Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. Am J Med Sci 2002; 323 (6): 316-25.
4. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM: Biological warfare, a historical perspective. JAMA 1997; 278: 412-7.
5. Hancı İH, Özdemir Ç, Bozbıyık A, Tuğ A: Biyolojik silahlar: Etkileri, korunma yöntemleri. STED 2001; 10(9): 330-2.
6. http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp
7. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB et al: Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. Am J Med Sci 2002; 323: 326-40.
8. Ferguson JR: Biological weapons and US law. JAMA 1997; 278: 399-411.
9. Peruski LF, Peruski AH: Rapid diagnostic assay in the genomic biology era: detection and identification of infectious disease and biological weapon agents. BioTechniques 2003; 35: 840-6.
10. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett ve ark: Smallpox as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 1999; 281: 2127-37.
11. Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: Implications for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 364-81.
12. Arita L: Virological evidence for the success of the smallpox eradication programme. Nature 1979; 279: 293-8.
13. TC Sağlık Bakanlığı: Bulaşıcı Hastalıkların Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Surveyans ve Laboratuvar Rehberi, 4.Baskı, Ankara, 2005: 79-88.
14. Moss B: Poxviridae: The viruses and their replication. In Fields BN et al. (Eds), Fields Virology. 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 2640-71.
15. Breman J, Henderson D: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 2002; 346: 1300-8.
16. Bray M, Martinez M, Kefauver D, West M, Roy C: Treatment of aerosolized cowpox virus infection in mice with aerosolized cidofovir. Antiviral Res 2002; 54: 129-42.
17. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997; 278: 399-411.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Vaccinia (smallpox) vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1-25
19. Özkuyumcu C: Viral zoonozlar. (ed. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S) Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Güneş Kitabevi, 2004: 293-324.
20. Johnston RE, Peters CJ: Alphaviruses,. In Fields BN et al. (Eds), Fields Virology., 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 843-98.
21. Bossi P, Tegnell A, Baka A ve ark: BICHAT guidelines for the clinical management of bioterrorism-related viral encephalitis. Euro Surveill 2004; 9 (12).
22. Lukaszeski RA, Brooks TJ: Pegylated alpha interferon is an effective treatment for virulent Venezuelan equine encephalits virus and has profound effects on the host immune response to infection. J Virol 2000; 74: 5006-15.
23. Phillpots RJ, Lescott TL, Jacobs SC: Vaccinia virus recombinants encoding the truncated structural gene region of Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) give solid protection against peripheral challenge but only partial protection against airborne challenge with virulent VEEV. Acta Virol 2000; 44: 233-9.
24. Borio L, Inglesby T,Peters CJ ve ark: Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. JAMA 2002; 287: 2391-405.
25. Gargan TP II, Clarck GG, Dohm DJ, Turell MJ, Bailey CL. Vector potential of selected North American mosqito species for Rift Valley fever virus. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 440-6.
26. Karti SS, Odabasi Z, Korten V et al. Crimean-Cogo hemorrhagic fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10(8): 1379-84.
27. McCaughey C, Hart CA: Hantaviruses. J Med Microbiol 2000, 49: 587-99
28. Nichol ST, Spiropoulu CF, Morzunov S et al: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993, 262: 914-7.
29. Bossi P, Tegnell A, Baka A ve ark: BICHAT guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. Euro Surveill 2004; 15:9 (12): E11-2.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 79 - 84
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK PARAZİTER AJANLAR

Ümit ÇİMLİ AKSOY[1] Ayşegül TAYLAN ÖZKAN[2]

ÖZET

Çeşitli biyolojik etkenler, terörizm açısından potansiyel bir riske sahiptirler. Parazitler; genel olarak orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite göstermeleri nedeniyle CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) arasında sınıflandırılmışlardır. Bu derlemede henüz biyolojik silah ajanı olarak rolü yeni anlaşılmaya başlayan parazitlerin potansiyel biyoterörizm özellikleri, biyogüvenlik çalışmaları ve çalışmaların yürütüleceği laboratuvarların biyogüvenlik koşulları güncel yayınlar ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoterörizm, biyogüvenlik, parazitler

PARASITES AS BIOLOGICAL WEAPONS

SUMMARY

Various biological agents have petonsial risk for use as weapons of terrorism. Parasites have been categorised as second class (Category B) biological weapons/bioterorism agents by CDC because of their low mortality, low morbitity and slow contamination properties in general. In this review, parasites whose role as potensial bioterrorism agents had beeen understood recently were discussed regarding to their potential bioterrorism properties, biosafety studies and also biosafety conditions of laboratories where the studies are conducted.

Key Words: Bioterrorism, biosecurity, parasites

GİRİŞ

Biyoterörizm; hava, su, yiyecek ve çeşitli dağıtım sistemleri aracılığıyla biyolojik ajanların çevreye yayılmasını ve bunun sonucunda toplumda kasıtlı olarak bu hastalıkların oluşturulmasını sağlamaktır. Biyolojik savaş ajanları hem canlı mikroorganizmaları, hem de mikroorganizma, bitki ve hayvanların oluşturduğu toksinleri içerir (1).

İyi bir biyoterörizm ajanı; ucuz ve üretimi kolay, öldürücülüğü ve enfektivitesi yüksek, çevre koşullarına dirençli, hava, su, yiyecekle kolayca yayılabilen, çok miktar üretilebilen, depolanabilir ve istenildiğinde dağıtıma hazır olabilir. Biyoterörist saldırılarda kullanımı tercih edilen ajanların enfektif dozu son derece küçüktür ve genellikle etkin bir tedavisi yoktur. Özellikle insandan insana bulaşımın mümkün olduğu ajanlar daha da tehlikelidir (2,3).

Biyoterör amacıyla yapılan saldırılar genellikle gizlidir. Bu yüzden aniden ortaya çıkan bir hastalığın biyoterörist bir saldırıya mı, yoksa doğal bir salgına mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, uygun müdahale açısından son derece gereklidir. Daha önce bölgede görülmeyen bir hastalık etkeninin, alışılmadık bir antibiyotik direncinin saptanması, tipik olmayan klinik görünümde vakalara rastlanması ya da vaka dağılımının coğrafi ve/veya zamansal olarak tutarsız olması biyolojik silah saldırısını düşündürmelidir. Ayrıca vaka sayısı, hastalanma

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
[2]Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Parazitoloji Lab. Sıhhiye-Ankara
Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ümit ÇİMLİ AKSOY, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
Tel : +90 323 412 22 22 e-posta : umit.cimli@deu.edu.tr

veya ölüm oranları, hastalık görülme sıklığından sapmalar da bu şüpheyi destekleyen bulgulardır (4).

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan mikroorganizma ve toksinlerin listesi her geçen gün daha da kalabalıklaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından biyolojik silahlar ajanları; etkileri (hastalık ve ölüme neden olma, klinik tablonun şiddeti vb.), elde edilebilirliği ve üretilme olasılığı, kullanım yolu (aerosol veya su-gıda kaynaklı yada vektörler aracılığı ile), geçmişte kullanılıp kullanılmadığı, klinik ve laboratuvar tanı kriterleri ve olanakları, toplumun etkene duyarlılığı, tedavisi ve aşısının bulunup bulunmadığı gibi faktörler göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır (5,6). Bu sınıflamaya göre orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile sürveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) içerisinde yer almaktadır (7). Bu derlemede genel olarak Kategori B kapsamında yer alan olası biyoterör ajanı parazitlere genel bir bakış sunulacaktır.

BİYOTERÖRİZM AMACIYLA KULLANILABİLECEK PARAZİTLERİN BULAŞ YOLLARI

Genellikle orta derecede mortalite ve morbidite yaratan paraziter ajanlar iki yolla biyoterör amacıyla kullanılabilir:

A- Gıda ve su kaynaklı biyoterörizm: Yiyecek ve içeceklerin biyolojik etkenlerle kontamine edilmesiyle hastalık oluşturulmasıdır. Yiyeceklerin insanların temel ihtiyacı olması, kitlesel üretim ve dağıtımının olmasının yanısıra son yıllarda global yiyecek sağlanmasındaki kolaylıklar gıda ve suyun biyoterörizm amacıyla tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır (5). Gıda ve su kaynaklı biyoterörizmde kullanılabilecek parazitler arasında; *Cryptosporidium spp, Cyclospora cayatenensis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Microsporidium spp* ve *Toxoplasma gondii* sayılabilir.

B- Zoonotik kaynaklı biyoterörizm: Zoonotik enfeksiyon ajanlarının çevre ve insan topluluklarına etkileri oldukça uzun bir sürede ortaya çıktığı için, bu etkenler uzun dönemli potansiyel biyoterörizm silahları olarak değerlendirilmektedirler (8). Zoonotik kaynaklı biyoterör ajanı olarak kullanılabilecek parazitler arasında; *Leishmania, Trichinella, Angiostrongylus, Echinococcus* sayılabilir.

BİYOTERÖRİZM AMACIYLA KULLANILABİLECEK PARAZİTLER

Biyoterörizmde kullanılabilecek parazitler arasında en önemlisi *Cryptosporidium spp.* dir. *Ayrıca Cyclospora cayatenensis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Microsporidium spp* ve *Toxoplasma gondii*'nin de potansiyel biyoterörizm amacıyla kullanımının mümkün olduğu ileri sürülmektedir (7).

A- Gıda ve Su Kaynaklı Paraziter Biyoterörizm Ajanları

Cryptosporidium spp

Enfekte yiyecek ve içecekler, insan ya da hayvan dışkısının kontamine olduğu sular (yüzme havuzları, sıcak sular, jakuzi, göl, nehir ve akarsular) ve kontamine yiyeceklerin pişirilmeden yenmesi ile mümkün olabilmektedir. Son yıllarda pastörize edilmemiş meyve suları ile bulaştan sıkça bahsedilmektedir (9).

Genellikle insan enfeksiyoz ookistleri ağız yoluyla alarak enfekte olur. Bulaş yolu; insandan insana, hayvandan insana ve çevreden insana olarak özetlenebilir. Bu parazit, yağışın yoğun olduğu dönemlerde enfekte hayvanların atıklarından içme suyu kaynaklarına geçebilmektedir (10). Standart su dezenfektanlarına dirençli olması potansiyel bir biyoterörizm ajanı olarak nitelendirilmesinde önemlidir. Bu direnç nedeniyle içme suyundaki *Crytptosporidium*'un arındırılması fitrasyon ya da kaynatma yoluyla mümkündür. Son zamanlarda *Cryptosporidium*'un UV ışığına karşı duyarlı olduğundan bahsedilmektedir (9, 10).

Hastalığın derecesi ve seyri enfekte kişinin immun sisteminin durumuna bağlıdır. İmmun

sistemi sağlam kişilerde enfeksiyon kendini sınırlayabilmekte, ancak immun sistemi baskılanmış kişilerde şiddetli seyretmekte ve yaşamı tehdit edebilmektedir. HIV hastalarında parazit, safra kesesi, safra ve pankreas kanalları, özefagus, mide, kalın bağırsak ve akciğere de yerleşebilir (11,12). Şüphelenildiği durumda, dışkının formol etil asetat konsantrasyonu sonrası kinyoun asit fast boya ile boyanarak etkenin aranması önemlidir (13).

Crytosporidium spp potansiyel bir biyoterörist ajan olması nedeniyle B kategorisinde sınıflandırılmaktadır (14). En büyük *Cryptosporidium* salgınının 1993'de Milwaukee'de görüldüğü, bu şehirde yaşayan 403 bin kişinin şebeke suyuna ait filtrasyon sisteminin yeterli olmaması nedeniyle bu parazit ile enfekte olduğu ve gastroenterit tablosu gösteren hastalardan 68'inin 6 ay içinde yaşamlarını yitirdiği ifade edilmektedir (15,16).

Cyclospora cayetanensis

Cyclospora cayetanensis, 1979'dan beri bilinen bir etkendir. İlk kez Haiti ve Meksika'-dan gelen ishalli kişilerin dışkı örneklerinde görülmüştür. Her yaş grubunda enfeksiyon yapabilmektedir (17). Bu parazite bağlı enfeksiyon olguları, daha çok yaz ve bahar mevsimlerinde ortaya çıkmaktadır. Yılın bu zamanlarında güney ülkelerle, artan meyve ve sebze ticareti enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca enfeksiyon bulaşmış ya da bulaştırılmış yiyecek ve içecekler de yayılmasında etkendir (18).

İmmun yetmezlikli hastalarda ishal aylarca sürebilmekte, genelde klinik tablo 3-4 günlük ataklarla bir ay kadar devam edebilmektedir. Nedeni açıklanmayan yaz ishallerinde, tropikal bölgelere gidip gelenlerde, etken olarak bu parazit düşünülmelidir. Klinik olarak *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonuna benzediği bildirilmiştir (19).

Tanıda inceleme materyali dışkıdır. Modifiye asit-fast boyaları ile *Cryptosporidium*'a benzer şekilde boyanır, ancak yaklaşık iki katı büyüklüğündedir. Taze hazırlanmış dışkı preparatlarında, bu parazitin ookistleri ultraviyole ışığında yeşil veya koyu mavi otofloresan vermektedir (20).

Entamoeba histolytica

Dünyanın her tarafında yaygın olan bu parazit genellikle kist taşıyıcılarda herhangi bir semptoma yol açamaz. Diğer yandan bazı insanlarda üç haftalık bir inkübasyon dönemini takiben, ülser formasyonuna giden afebril bir kolit tablosu geliştirebilir. Tanıda dışkı bakısı haricinde alternatif yöntemler arasında ELISA ve biyopsi bulunmaktadır. Tedavide metranidazol, iyodokinol ve paramomisin kombinasyonları kullanılır (21, 22).

Giardia intestinalis

Kötü hijyen koşullarıyla ilişkili olarak dünyanın her yerinde görülebilen intestinal bir parazittir. 12-20 günlü bir inkübasyon dönemini takiben %17-47 oranında diyareye yol açar. Şiddetli hastalığa genellikle çocuklarda ve genç kadınlarda rastlanır. Fekal oral kontaminasyona bağlı olarak insandan insana geçiş söz konusudur. tarafında yaygın olan bu parazit genellikle kist taşıyıcılarda herhangi bir semptoma yol açamaz. Tedavide metranidazol tavsiye edilir. Hastaların %20'sinde tedavide başarısızlık, relaps ya da tedavinin tekrarına gereksinim saptanmıştır (21, 23).

Mikrosporidia

Son zamanlarda tanınmaya başlayan, polar tüpü ile karakterize üniselüler, zorunlu hücre içi patojenlerdir. Bu grupta en sık hastalık etkeni olan Enterocytozoon bieneusi özellikle AIDS'li hastalarda kronik intestinal enflamasyon oluşturan bir parazitdir. Sağlıklı kişilerde de hastalık yapabildiği ve seyahate bağlı enterit tablosuna yol açabildiği bildirilmiştir (24, 25).

Toxoplasma gondii

İntraselüler bir gıda kaynaklı parazitoz etkenidir. AIDS hastalarında, immun bağışıklığı olmayan annelerin bebeklerinde hayatı tehdit edebilir. Korioretinit sağlıklı insanlarda görülebilen bir tablodur. PCR kullanımı sonrasında uygun tanı koymak kolaylaşmıştır. Tedavide primetamin ve sülfadiazin kombinasyonları tercih edilmekedir (21, 26).

B- Zoonotik Kaynaklı Paraziter Biyoterörizm Ajanları

Özellikle çevre temizliği koşullarının yetersizliği, politik ve sosyal kararsızlıklar, hastalık kontrol programlarındaki belirsizlikler ve veteriner servis hizmetlerinin aksaması gibi sebeplere bağlı olarak zoonotik enfeksiyonların oluşma sıklığı artmaktadır (27).

Biyoterörizmde rol alan parazitozların bir kısmı zoonotik enfeksiyonlar kapsamında ele alınmakta ve biyogüvenlik stratejilerinde bu parazitlerin bulaş yollarına göre ele alınması gerektiği belirtilmektedir. Buna göre, biyoterör amacıyla kullanılabilecek parazitler için dört tür bulaş yolu bulunmaktadır (8, 27):

1. Vektör kaynaklı (Leishmania)
2. Et kaynaklı (Trichinella)
3. Yumuşakça kaynaklı (Angiostrongylus)
4. Kontamine feçes kaynaklı (Echinococcus)

Beklenmedik durumlarda gelişen ve geniş bir popülasyonu etkileyen subakut yada kronik seyirli bu zoonotik enfeksiyonların uzun dönemli biyoterörizm silahları adı altında değerlendirilmelerinin yerinde olduğu belirtilmektedir (8).

PARAZİTLER VE BİYOLOJİK SAVUNMA

Globalleşme, göç, iklim değişikliği, politik olayların sonucunda, biyogüvenliğin ziraat, çevre, sağlık üzerine etkisi artmıştır. Biyoteröristler özellikle gıda ürünleri ve ziraat ile ilgili maddeleri hedef almaktadırlar. Global ve lokal biyoterörizmin oluşturduğu tehdidi önlemek ve bu tehditleri en aza indirmek için bir takım biyogüvenlik uygulamalarına ve bazı önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik savaş ajanlarının etkilerini azaltmak veya yok etmek amacı ile alınan önlemlerin tümüne biyolojik savunma denir (28, 29).

Paraziter ajanlarl bir biyoterörist saldırı tehlikesi karşısında yapılması gerekenler, diğer biyoterör ajanları için olanlarda farklı değildir ve aşağıdaki basamakları içermelidir:

1. Surveyans: Alışılmadık ya da beklenmeyen bir hastalığın saptanması durumudur. Sürveyans çalışmaları, biyogüvenlik çalışmalarının en temel öğesidir. Enfeksiyon ajanlarının erken tanısı esastır. Böylelikle, profilaksi, aşılama ya da diğer tıbbi müdahalelerle insan kaybı minimuma indirilebilir (30, 31).

2. Hızlı laboratuvar tanı teknikleri: Alışılmadık ya da beklenmeyen salgınların en kısa sürede saptanması, patojen ajanı doğru saptayabilen laboratuvarlar ile mümkündür. Bu laboratuvarlar, bölgesel ya da ulusal düzeyde sağlık kuruluşlarına doğru sonuçlar sağlayan 24 saat hizmet verebilecek donanıma sahip olmalıdır (32).

3. Epidemiyolojik araştırma ve kontrol: Alışılmadık hastalığın kaynağını ve bulaş yolunu araştırmak için, halk sağlığı uzmanları bölgesel ve ulusal düzeyde işbirliği içinde çalışırlar.

4. İletişim: Toplumu medya aracılığıyla bilinçlendirme, iletişim ağlarıyla sağlık kuruluşlarının bilgilendirilmesini sağlama esasına dayanır.

5. Planlama ve raporlama: Biyoterörizme yanıt olarak belirli meslek gruplarıyla işbirliği yapılarak eğitim, plan ve protokollerin oluşturulması en son basamaktır (30). Bu protokol, salgının epidemiyolojik özellikleri, bağlantı listeleri, tanımlanan model olgu, çalışma anketi, örnek toplanması, nakli ve kontrol önlemleri gibi kilit konuları içermelidir (31).

PARAZİTLER VE BİYOGÜVENLİK STANDARTLARI

Biyoterörist ataklar karşısında biyolojik etkenleri ve türlerini doğru saptayan laboratuvarlara ve etkenin türüne göre uygulanacak laboratuvar protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar ışığında CDC tarafından laboratuvar yanıt ağı (LRN) ağı kurulmuştur. LRN, incelenecek örneği en düşük düzeyden başlayıp, gittikçe daha yüksek donanımı olan laboratuvarlara göndermek üzere planlanmış 4 farklı düzeyi olan bir piramidal yapıyı içermektedir (33, 34).

Biyolojik etkenlerin çalışıldığı laboratuvarlarda çalışanların karşı karşıya oldukları risk, insanda hastalık nedeni olan etkenlere göre tarif edilir. Böylece tüm mikroorganizmalar dört "Risk Grubu"na ayrılırken, biyomedikal laboratuvarlar da 1'den 4'e kadar farklı "Biyogüvenlik

Düzeyi" (Biosafety Level, BSL-) seviyesinde sınıflandırılmaktadır (35).

BSL-2 Laboratuvarlarında çalışılan mikroorganizmalar genellikle etkili tedavi veya korunma yolları bulunmasına ve toplumda yayılma riski sınırlı olmasına karşın laboratuvarda maruz kalınması halinde ciddi enfeksiyonlara yol açabilen etkenlerdir. Bu nedenle parazitler de dahil olmak üzere Kategori B'de yer alan ajanlarla yapılan her türlü çalışma, asgari BSL-2 standardına uygun laboratuvar alt yapısını gerektirmekte ve kesici delici aletlerle oluşabilecek laboratuvar kazalarına karşı önlem alınmalıdır (36). Ek olarak BSL-2'de kontamine örnekler laboratuvar dışına çıkarılmadan önce dekontamine edilmelidir (37).

Günümüzde, biyolojik terörün ülkelerin gündeminde üst sıralarda yer aldığını görmekteyiz. Bu nedenle, ülkemizde de potansiyel biyolojik terör etkenlerini uluslararası standartlara uygun düzeyde tanımlayabilecek referans laboratuvarları ve eğitimli sağlık elemanları oluşturulmasının ve bu alanda geliştirilen ulusal sağlık politikasının iletişim kurumları aracılığıyla toplumla ve diğer sağlık kurumlarıyla paylaşılmasının, temel öncelikler arasında yer alması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haas CN: Perspective: The role of risk analysis in understanding bioterrorism. Risk Analysis. 2002; 22 (4): 672.

2. Bioterrorism Preparedness and Response: With guide to agents, diseases, and other threats, lab information, emergency preparedness for business, preparation and planning, and surveillance. Avaible at www.bt.cdc.go

3. Harigel G: The concept of weapons of mass destruction in: Focus Group and Round Table on Biosecurity and Bioterrorism. Ed: Trapanni M 2000; Avaible at: http:// www.infn.it/landnet.

4. Joseph B, Macintyre A, Gostin L, Inglesby T, O'Toole T, DeAtley C et al: Large-Scale Quarantine Following Biological Terrorism in the United States Scientific Examination, Logistic and Legal Limits, and Possible Consequences. JAMA 2001; 286: 2711-7.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response: recommendations of the CDC strategic planning workgroup. MMWR. 2000; 49 RR-4: 1-14.

6. Biterrorism: Types of biological agents avaible at: http://en.wikipedia.org/wiki/Bioterrorism

7. Yadav P, Blaine L. Microbiological threats to homeland security. Eng Med Biol Mag 2004; 23: 136-41.

8. I. International Symposium on Bioterrorism, Major Epidemic Treats and Biosecurity, 18-23 July 2003; Spain Abstract book.

9. Rose LB, Lisle JT and LeChevallier M. Waterborne cryptosporidiosis: incidence, outbreaks, and treatment strategies. In: R. Fayer, Editor, Cryptosporidium and cryptosporidiosis. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997; 93–110.

10. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB and Jakubowski W. The infectivity of Cryptosporidium parvum in healthy volunteers. N Engl J Med 1995; 332: 855–9.

11. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook in: Cryptosporidium parvum avaible at: http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap24.html.

12. Hannahs G, College K. Cryptosporidium parvum: an emerging pathogen. avaible at: http://biology.kenyon.edu/slonc/bio38/hannahs/crypto.htm#diag.

13. Cryptosporidiosis: Bioterrorism agent profiles for health care workers. 2004. avaible at: http://www.azdhs.gov/phs/edc/edrp/es/pdf/cryptoset.

14. Salem H. Issue in chemical and biological terrorism. Int J Toxicol 2003, 22: 465-71.

15. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, Kazmierczak JJ, Addis DG, Fox KR, Rose JB. A massive outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994; 331:161–7.

16. Naumova EN, Egorov AI, Morris RD and Griffiths JK. The elderly and waterborne Cryptosporidium infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. Emerging Infectious Disease 2003; 9(4): 418-25.
17. Sivapalasingam S, Friedman CR, Cohen L, Tauxe RV. Fresh produce: a growing cause of outbreaks of food-borne illness in the United States, 1973 through 1997. J Food Prot 2004; 67 (10): 2342-53.
18. Mansfield LS, Gajadhar AA. Cyclospora cayetanensis, a food- and waterborne coccidian parasite. Vet Parasitol. 2004; 126: 73-90.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of cyclosporiasis associated with snowpeas, Pennsylvania. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 24; 53(37): 876-8.
20. Eberhard NJ, Arrowood MJ: Laboratory diagnosis of Cyclospora infections. Arch. Pathol. Lab. Med 1997; 121: 792-7.
21. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Category B potential bioterrorism agents: Bacteria, viruses, toxins and foodborne and waterborne pathogens. Infec Dis Clin N Am. 2006; 20(2): 395-421.
22. Bruckner DA. Amebiasis. Clin Microbiol Rev. 1992; 5: 356-69.
23. Wolfe MS. Giardiasis. Clin Microbiol Rev. 1992; 5: 93-100.
24. Mathis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic potential of the microsporidia. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 423-45.
25. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med. 2002; 346: 1963-9.
26. Montaya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004; 363: 1965-76.
27. Chomel BB. Control and prevention of emerging zoonoses. J Vet Med Educ. 2003; 30 (2):145-7.
28. Suarez Fernandez G. Biological Security Confronting Bioterrorism An R Acad Nac Med (Madr). 2002; 119 (1): 77-89
29. Thompson R.C.A. Parasites and Biosecurtiy-the example of Austrilia. Trends in Parasitology 2003;19: 410-6.
30. Sheeran TJ. Bioterrorism In: Encylopedia of Environmental Microbiology. 2002; Ed: Bitton G, New York.
31. Sobel J, Khan AS, Swerdlow DL. Threat of a biological terrorist attack on the US food supply: te CDC perspective. Lancet 2002; 359: 874-81.
32. Countering Bioterrorism DOE-Funded DNA-Based Technologies Track Identity, Origin of Biological Agents Human Genom News. 2002 12 (1-2). Avaible at: www.orml.gov/hgmis/project/about.html.
33. Patt HA, Feigin RD. Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: A pediatric perspective. 2005; Avaible at www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/685.
34. Wolfgang F. Klietmann and Kathryn L. Ruoff. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Rev. 2001; 14 (2): 364–81.
35. World Health Organization: Laboratory biosafety manuel. 2003; 2 nd ed. http.//www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labiosafety.pdf
36. Buckeridge DL, Burkom, Moore A, Pavlin J, Cutchis P, Hogan W. Evaluation of Syndromic Surveillance Systems: Design of an Epidemic Simulation Model. 2004; Morb Mortal Wkly Rep (53): 137-43
37. Gilchrist, M JR, McKinney WP, Miller JM, Weissfeld AS. Cumitech 33, Laboratory safety, management, and diagnosis of biological agents associated with bioterrorism. 2000; Coordinating ed., J. W. Snyder. ASM Press, Washington, D.C.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 85 - 106
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK TOKSİNLER

Selçuk KILIÇ[1]

ÖZET

Ölümcül olan kolayca ve düşük maliyet ile büyük miktarlarda üretilebilen, aerosol formda stabil olan, kolayca geniş alanlara yayılabilen ve insandan insana bulaşan etkenler ideal biyolojik silah ajanıdırlar. Botulinum, stafilokokkal enterotoksin B, ricin ve trikotesen mikotoksin gibi biyolojik toksinler, insandan insana bulaşma özelliği dışında tüm bu özelliklere sahiptirler. Bu derlemede, biyolojik silah olarak kullanılması muhtemel toksinler biyolojik özellikleri, biyolojik silah potansiyeleri, oluşturdukları klinik belirtiler, tanı, korunma ve tedavileri açısından gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Toksin, biyolojik silah, botulinum, stafilokokkal enterotoksin B, risin, trikotesen mikotoksin (T-2), saksitoksin

TOXINS AS AGENTS OF BIOLOGICAL WEAPONS

SUMMARY

Agents that are lethal, easy and inexpensive to produce in large quantities, stable in aerosol for/with the ability to be dispersed over wide areas, communicable from person to person are the ideal biologic warfare agent. With the exception of communicable from human to human, the biologic toxins such as Botulinum, staphylococcal enterotoxin B, ricin, and trichothecene mycotoxins possess all the properties mentioned. In this review, several potential biological warfare toxins in regard to their biology, potential for weaponization, and the clinical features, diagnosis, prevention, and treatment of the diseases that they cause have been reviewed.

Key Words: Toxin, biowarfare agents, botulinum, staphylococcal enterotoxin B, ricin, trichothecene mycotoxin (T-2), saxitoxin

GİRİŞ

Genel anlamda hayvan, bitki veya mikroorganizmalar gibi canlı organizmalar tarafından üretilen ve diğer canlılar için zarar verici olan maddeler toksin olarak adlandırılmaktadır (1). Teknolojik gelişime paralel olarak toksinlerin özellikleri daha iyi anlaşılmış ve botulinum toksininden strabismus, tortikolis ve tetanoz tedavisinde yararlanılması gibi farklı kullanım alanları gündeme gelmiştir. Ancak, bazı toksinlerin yüksek oranda ölümcül seyirli klinik tablo oluşturması ve kolayca üretilebilmesi biyolojik silah olarak kullanılma potansiyelini de beraberinde bulundurmaktadır (3).

Toksinler; yapı ve etki mekanizlarıyla çok farklı özellikler gösteren oldukça geniş bir grup oluşturmaktadırlar. Bu nedenle kimyasal mı yoksa biyolojik silah olarak mı sınıflandırılacakları halen belirsizdir. 1972 yılında “Bakteriyolojik ve Toksin Silahlarının Geliştirilmesi, Üretimi, Stoklanması ve İmhası ile ilgili Konvansiyonu”nda; saksitoksin ve risin kimyasal toksin olarak kabul edilmiş ve diğer toksinler ise biyolojik ajanlar listesinde yer almıştır (4).

İnsanlar veya diğer canlılara karşı kullanılmak üzere üretilmiş, siyanid, hardal gazı, VX gibi kimyasal ajanlar ile toksinler arasındaki farklılıklar Tablo 1’de verilmiştir.

Normal koşullarda biyolojik toksinler uçucu olmadıkları için, olası bir saldırıda sadece ataktan direk etkilenenler zarar görür, yani kişiden kişiye bulaşma gerçekleşmez. Bu özellik toksinlerin biyolojik silah olarak kullanılmalarını sınırlandıran en önemli faktördür. Çevrede kalıcı ve geniş çaplı

[1] Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Selçuk KILIÇ, R.S.Hıfzıssıhha Merk. Bşk., Salgın Hast.Arş. Müd., Bakteriyel Zoonozlar Arş. Lab., Cemal Gürsel C.No:18, 06100 Sıhhiye-Ankara
Tel: +90 312 458 21 69 Fax: +90312 458 24 08 e-posta: Selcuk.kilic@rshm.gov.tr; mdskilic2003@yahoo.com

zarar geliştirmeleri söz konusu değildir. Toksinlerin bu doğal özelliği onların ancak özel yöntemler kullanılarak aerosolizasyon işlemi ile biyolojik silah şekline dönüştürülmesini gerekli kılmaktadır (1,3,5-7).

Tablo 1. Kimyasal ve biyolojik toksinler arasındaki farklılıklar (4-6)

Özellik	Kimyasal Ajanlar	Biyolojik Toksinler
Yapı	Sentetik	Doğal
Volatilite-uçuculuk	Uçucu	Uçucu değil
Etki Yolu	Uçucu: Solunum yolu ile bulaşma	Solunum yolu ile bulaşmaz
Deri üzerine etki	Sıklıkla İrritan	Mikotoksin dışında irritan değil
Etki Gücü	Düşük-orta	Yüksek

Toksinlerin aerosol halinde etkili bir biyolojik silah olarak kullanılmasında, toksisitesi, stabilitesi ve üretim kolaylığı rol oynamaktadır. Bakteri kaynaklı botulinum toksini bilinen en toksik maddelerden birisidir. Açık havada gerçekleşebilecek bir saldırıda bir kaç kilo aerosolize edilmiş botulinum toksini gerekirken, aynı etkiyi yaratmak için çok daha az toksik olan mikotoksin veya risinden tonlarcasına ihtiyaç vardır (4).

Olası açık hava saldırılarında kullanılabilirliği etkileyen diğer bir faktör de toksinin stabilitesidir. Botulinum ve tetanoz toksinleri çok büyük moleküller olduğu için ısı, ultraviyole ışın gibi çevresel faktörlerce hızla denatüre edilirler. Ancak paralitik midye zehirlenmesinden sorumlu olan saksitoksin gibi bazı toksinler, çevresel faktörlere karşı oldukça dayanıklıdırlar (7).

Bu özellikleri doğrultusunda, olası biyolojik silah olarak kullanılabilecek toksinler Amerika Birleşik Devletleri silahlı Kuvvetleri tarafından botulinum, stafilokokkal enterotoksin B (SEB), risin, trikotesen (T-2) mikotoksin ve saksitoksin ile sınırlandırılmaktadır (4, 5).

BOTULİNUM TOKSİNİ

Botulinum toksini; anaerobik sporlu bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilen birbiri ile benzer özellikler taşıyan yedi nörotoksinin ortak adıdır. Botulinum nörotoksini (BoNT) doğada bilinen en potent toksindir ve alınış yoluna göre üç farklı klinik tablo görülmektedir (8). Gıdalarda bakterinin üremesiyle açığa çıkan toksinin oral yolla alınması ile gıda kaynaklı intoksikasyon oluşurken, intestinal botulizm ve yara botulizmi aktif olarak konakta çoğalan bakterinin ürettiği toksin ile meydana gelmektedir (8, 9). Biyolojik silah olarak aerolize BoNT kullanılması durumunda, intestinal ve yara botulizmi görülmez, dördüncü klinik form olan inhalasyon botulizmi gelişir (8-10).

A- Biyolojik Silah Olarak Önemi

BoNT, ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yapılan biyolojik silahlar sınıflandırılmasında Kategori A'da yer almaktadır. BoNT, ilk kez Japon Biyolojik Silah Geliştirme Grubu tarafından 1930'lu yıllarda biyolojik savaş ajanı (BSA) olarak geliştirilmiş ve Mançurya'da savaş esirleri üzerinde kullanılmıştır (1). 1930-1940 yılları arasında Sovyet Biyolojik Silah Geliştirme Programını yürüten Kızıl Ordu Bakteriyoloji Enstitüsünde *Clostridium perfringes, Clostridium tetani* ve *C.botilinum* üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. II. Dünya Savaşında ABD tarafından da üretilen BoNT, alınan kararla diğer BSA'larla birlikte 1969-72 yılları arasında imha edilmiştir (4, 8, 9). 1995 yılındaki Birleşmiş Milletler verilerine göre; Irak tarafından potensi tam olarak bilinmeyen 19 000 lt botulinum toksini üretildiği ve 12000 lt botulinum toksininin 100 bomba ve 16 füzeye yerleştirildiği bildirilmiştir (11). Japonya'da bulunan "Yüce Gerçek" (Aum Shinrikyo) tarikatının farklı zamanlarda Tokyo'da botulinum ile birkaç kez saldırı girişimlerinde bulunduğu da bilinmektedir (1, 4, 5).

0.1-0.3 μm çapındaki toksin partikülleri, aerosol şeklinde yayılmaya uygundur. Bu amaçla, balistik füzeler veya havadan sprey kullanımı yoluyla kolaylıkla hedef kitleye yayılabilir. BoNT'un aerosol şeklinde üretimi pek çok ülke tarafından gerçekleştirilmiştir ve bugün içinde bazı ülke ve terorist grupların elinde bulunduğu bilinmektedir (8).

BSA olarak aerosol yolla kullanım olasılığı bulunsa da, teknik nedenler bunu hemen hemen imkansız kılmaktadır. Solunum yolu ile BoNT

alınmasına bağlı inhalasyon botulizmi deneysel olarak primatlarda ve insanlarda laboratuvar kaynaklı enfeksiyon şeklinde görülmüştür. Bugüne kadar solunum yolu temasına bağlı sadece üç botulizm olgusu tanımlanmıştır (4, 8, 12).

B- Toksinin Özellikleri

BoNT, A ve B zincirleri olarak adlandırılan iki altgruptan oluşan 150.000 KDa molekül ağırlığında protein yapısında bir moleküldür. *Clostridium sp.* farklı türleri tarafından yapısal olarak birbirine benzeyen yedi ayrı toksin (A, B, C, D, E, F, G) üretilmesine karşın bu toksinlerin etki mekanizmaları aynıdır (7, 13). Sadece dört (A, B, E ve F) toksin insanlarda gıda kaynaklı botulizm etkeni olup, *C.botulinum* dışında, *C.baratii* ve *C.butyricum* da botulinum toksini üretebilir (4, 9, 13).

C.botulinum suşları fenotipik karakterleri ve DNA homolojilerine dayanarak dört gruba ayrılmaktadırlar:

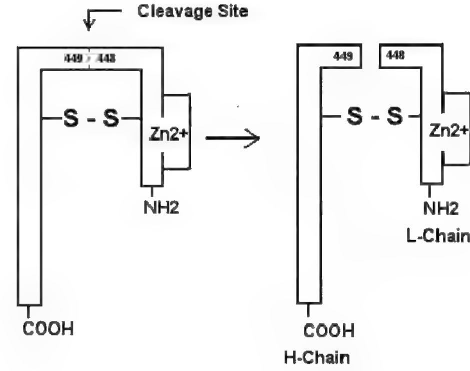
• Grup I; Kültürlerde proteolitik olan ve A, B veya F toksinlerini üreten suşlar,

• Grup II; Proteolitik olmayan ve B; E veya F toksinlerini üreten suşlar,

• Grup III; C veya D toksinlerini üreten suşlar.

• Grup IV; Günümüzde *Clostridium argenti - nense* olarak isimlendirilen ve tip G toksinini sentezleyen bu bakterinin İsviçre'de nöroparalitik hastalık tablosu oluşturmayan fakat ani ölümün görüldüğü toksikasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Botulinum toksinleri, moleküler ağırlığı 150.000 KDa olan tek bir polipeptid zinciri halinde sentezlenir. Tek zincirden oluşan bu yapının nörotoksik etkisi çok azdır. Nörotoksik etkinin artması için proteinin tersiyer yapısında iki aşamalı modifikasyon gereklidir. Birinci aşamada ana molekül 448. ve 449. amino asitler arasından ayrılarak, birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı bir hafif zincir (1-448 AA'lerden oluşan 100 kDA ağırlığında) ile bir ağır zincir (449-1295 AA'lerini içeren ≈100 kDA ağırlığında) oluşur. Yapısında Zn^{+2} içeren ve endopeptidaz aktivitesi gösteren hafif zincir "A zinciri" olarak adlandırılır. İki zincirden oluşan BoNT akson terminallerine kadar ulaşır ve ikinci aşamada hücre içinde disülfid bağları yıkılarak alt ünitler birbirlerinden ayrılır (Şekil 1). BoNT, bu yapısı ile bir Zn^{+2} metalloproteazdır (4, 6, 7-9).



Şekil 1. Botulinum toksinin yapısı (9)

BoNT, ağırlık etkinlik yönünden değerlendirildiğinde bilinen en potent toksindir. BoNT toksisitesi fare üniti olarak belirtilir. Bir ünite (U) farelerde peritonal yolla verilen toksin A'nın LD_{50}'sidir ve yaklaşık olarak 20 U/ng'dır [1UA ≈ 0.05ng]. İnsanlardaki letal dozu (LD) bilinmemektedir, ancak maymunlardaki deneysel çalışmalardan elde edilen verilere göre 70 kg ağırlığındaki bir insanda parenteral LD 3000 U (4.3μg) olarak hesaplanmaktadır (13). Bir diğer çalışmada insanlardaki LD, enjeksiyon yoluyla 0.09-0.15μg, inhalasyon yoluyla 0.70-0.90 μg ve oral yolla 70 μg olarak bildirilmiştir (8). Genel olarak, inhalasyon yolu ile LD50 0.003μg/kg'dır (12). Bu özelliği ile BoNT, nörotoksik olduğu bilinen organofosfat VX'e göre 15.000, sarine göre ise 100.000 kat daha güçlüdür (8).

Ancak protein ve molekül büyüklüğü oldukça fazla olan toksin, çevresel faktörlerden çok etkilenir. BoNT, havada 12 saat içerisinde özelliğini yitirirken, güneş ışığında 1-3 saat içerisinde inaktif hale geçer (13). BoNT, tatlı suda 3-6 günde ve normal şehir şebeke sisteminde klorlanmış (serbest Cl oranı %0.4 mg/l) suda 20 dakika içinde %84 oranında inaktive olur. Üç mg/l daha yüksek serbest Cl düzeyi içeren suda (3 mg/l) ise, toksinin %99.7'si 20 dakika içinde detoksifiye olmaktadır. Bu klor oranı ABD Silahlı Kuvvetlerinin

askerlerine bilinmeyen kaynaklardan elde ettikleri suları dezenfekte etmek için önerdiği serbest klor oranıdır (4, 5, 8). Protein yapısı nedeniyle ısı gibi fiziksel etkenlere duyarlı olan toksin, 80°C'de 30 dakika, 100°C'de bir kaç dakikada detoksifiye olmaktadır. Bu nedenle oral yolla uygulanması etkili bir sonuç vermez (7, 9) .

BoNT partikülleri saflaştırılarak kristalize edilebilir. Kristalize formda suda kolayca çözülebilen BoNT aerosol şeklinde kullanılabilir. Bir gram kristalize hale getirilmiş toksin uygun şekilde ortama salınırsa, solunum yoluyla temas sonucu bir milyondan fazla insanı öldürebilir. Ancak BoNT'un kimyasal olarak sentezi ve aerosolizasyonu mikrobiyolojik ve teknolojik açıdan oldukça zordur. Toksin fermentasyon işlemiyle veya toksin geninin başka bir mikroorganizmaya klonlanmasıyla sentezlenebilir (7-9, 13).

C- Etki Mekanizması

BoNT gıda yolu ile alındığında duodenum ve jejunumda emilerek kana geçer ve periferik kolinerjik sinapslara taşınır. Toksinin B zinciri motor nöronların aksonları üzerinde bulunan reseptörlere bağlanır ve endositoz ile hücreye girer. Bir endopeptidaz olan A zinciri, nörotransmiter içeren veziküllerin hücre membranı ile birleşmesi için gerekli olan proteinleri parçalayarak sitotoksik etki oluşturur. Sonuç olarak, nöromusküler bileşkede asetilkolin deşarjını ve nörotransmisyonu önleyerek, nörolojik disfonksiyon ve desendan flask paraliziye neden olur (4, 6, 9, 13, 14).

A zincirinin etkisi geri dönüşümsüz olduğu için; iyileşme ancak nöronun yeni akson oluşturması ile olanaklıdır ve bu da aylar sürer. Bu şekilde ortaya çıkan presinaptik blokaj, hem kolinerjik otonom (muskarinik), hem de motor (nikotinik) reseptörleri etkiler (8, 13). Benzer klinik tablolara neden olan diğer nörotoksik ajanlar genellikle asetilkolinesteraz inhibisyonu ile sinaptik alanda asetilkolin artışına neden olurken, botulizmde asetilkolinin eksikliği görülür (14). Bu nedenle diğer nörotoksik ajan zehirlenmelerinde klinik düzelme sağlayan atropin botulizmde etkisizdir, aksine klinik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir (6, 9, 13).

Bilinen en güçlü nörotoksin olan botulinum, migren ataklarının tedavisinde, strabismus, blefarospazm, tortikoliz ve tetanoz gibi spastik tablolarda, vasküler ve travmatik spastisite durumlarında, fokal distoni ve terleme bozukluklarında, lokalize kas spazm ve ağrılarında, düz kasların hiperaktivitelerinde ve plastik cerrahi ile kozmetik alanında da geniş bir uygulama sahanına sahiptir (2, 9).

D- Klinik Tablo

Toksinin alınma yoluna göre dört değişik klinik tablo oluşur (6, 10, 12).

1. Besin zehirlenmesi
2. Yara botulizmi
3. İnfant botulizmi
4. İnhalasyon botulizmi.

Son yıllarda erişkin intestinal kolonizasyon botulizmi ve enjeksiyonla ilişkili botulizm de tıp literatürüne girmiştir.

BoNT biyolojik silah olarak kullanıldığında inhalasyon veya gıda-su kaynaklı botulizm gelişecektir. Botulizm gelişme süresi ve hastalığın derecesi, alınan toksin veya bakteri miktarına ve temas yoluna bağlıdır (4, 8). Klinik bulgular, BoNT oral yolla alındığında 18-36 (2 saate kadar inebilir) saat sonra başlarken, inhalasyon yolu ile 12-36 (<1 saat olabilir) saat içerisinde gelişir. Primatlar üzerinde yapılan çalışmalar alınan toksin miktarının çok az olduğu durumlarda semptomların bir kaç güne kadar uzadığını göstermiştir (4, 5, 8, 9).

Klinik olarak en sık görülen ve en önemli olan tip besin zehirlenmesidir. İçinde toksin oluşmuş besinlerin yenmesinden sonra genel olarak halsizlik, zayıflık, baş dönmesi ile başlayan hastalıkta bulbar paralizi, oküler semptomlar ve simetrik ilerleyen bir kas paralizisi gelişir (3, 6). Bulbar paralizi (disatri, disfaji ve disfoni) diğer semptomlardan daha önce ortaya çıkar. Erken dönemde; oküler kaslar (pitosis, diplopi, akomodasyon felci ve midriyazis sonucunda görme bozuklukları) ve dil kaslarındaki hareket zorluğunu, ağız ve boğazdaki kuruluk semptomlarını takiben genellikle simetrik ve yukarıdan aşağıya doğru ilerleyen, flask paralizi izler (6, 7, 12, 13). Hastalarda, bilinç kaybı ve ateş görülmez. Kusma,

bulantı, kabızlık veya ishal nadiren görülebilir. Diyafram ve yardımcı solunum kaslarının ilerleyici flask para-liziye katılmasıyla ile solunum yetmezliği aniden gelişebilir (4, 8, 9). BoNT'un otonomik etkileri ise tipik olarak antikolinerjik bulgularla seyreder. Molekül yapısı oldukça büyük olan botulinum toksini kan-beyin bariyerini geçemediğinden santral sinir sistemi bulgularına neden olmaz (7, 13). Solunum yetersizliğine yol açan iskelet kası yetmezliği sonucunda 10 gün içinde ölüm gelişir. Botulizmde klinik belirti ve bulgular geriye dönebilir, ancak bu dönüşüm haftalar hatta aylar gibi uzun zaman alabilir (10, 12, 15, 16).

İnhalasyon botulizmi ilk kez 1962 yılında gelişen bir laboratuvar kazası sonrasında tanımlanmıştır. Toksin-A nedeniyle ortaya çıkan bu botulizmde, temastan 3 gün sonra boğazda mukus tıkacı, disfaji geliştiği, ateş olmadan üşüme ve titreme ile başladığı ve 4. günden sonra intestinal intoksikasyon ile aynı klinik belirtilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (4, 8,12,16).

Botulinum toksinine bağlı gelişen klinik tablo, tanı ve tedavisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

E- Tanı

Laboratuvar bulguları özgül olmadığı için tanı anemnez ve klinik olarak konulmaktadır (4, 5). Botulizm tanısını koymak hem hastalığın insidansının çok düşük olması, hem de açığa çıkan erken belirtilerin diğer paralitik hastalıkları taklit etmesi nedeniyle çok zordur (6, 10). Botulizmin biyolojik saldırı sonucu geliştiğini düşündüren bazı ipuçları bulunabilir (Tablo 3).

Tanıda laboratuvar testleri çok yardımcı değildir, ancak referans merkezlerinde uygulanan biyoassay fare nötralizasyon yöntemi ile tanının desteklenmesi yoluna gidilebilir. Şüpheli gıda veya hasta serumu farelere verilerek gelişen klinik belirtilere veya eş zamanlı olarak verilen antitoksine yanıt gözlenir (4, 6). Biyolojik saldırıyı takiben ilk 24 saatte temaslılardan alınan nazal örneklerde ELISA yöntemiyle toksin gösterilebilir (12). Çevresel örneklerden, ELISA ve kemilüminesans yöntemi ile toksin aranabilir veya PCR ile bakteriyel DNA amplifiye edilebilir. Ayrıca, BoNT çevresel örneklerden hızlı tanı yöntemi olarak immünokromatogafik assay ile 5-15 dakika içinde

Tablo 2. Botulizmin klinik belirtileri ve tanısı (4-10, 12, 13, 15, 16)

KLİNİK BELİRTİLER
İnkübasyon süresi: 12-72 saat (Aerosol yolla temasda <1 saat)
• Ani başlayan, ateşsiz, simetrik ve diplopi, pitoz, bulanık görme, midriyasis, fotofobi, fasiyal paralizi, disfoni, disfaji ve disartri ile başlayan desendan flask paralizi.
• Simetrik; hipotoni ve boyun ve kollarda güçsüzlük ile başlayan, takiben solunum kasları ve ekstremiteleri tutan desendan iskelet kas paralizisi.
• Bilinç kaybı görülmez..
• Diğer otonom sinir sistemi belirtileri: postural hipotansiyon, ağız kuruluğu, kardiyovasküler, intestinal (ileus) ve üriner otonomik disfonksiyon.
TANI
• Standart laboratuar tanı testi: Fare biyoassay
• Toksinin serum ve diğer örneklerden (gaita, gastrik içerik, kusmuk materyali ve şüpheli gıda) izolasyonu ve tanımlanması.
• Aerosolize toksin genellikle serum veya gaitada saptanamaz: İnhalasyondan 24 içinde ELISA yöntemiyle nazal sürüntü veya bronşiyal lavaj örneğinde toksin tespit edilebilir.
• Yaradan alınan pürülan akıntı, biyopsi, gaita ve gastrik örneklerden anaerobik kültür de yapılabilir.
TEDAVİ
• Solunum yetmezliği gelişirse: Uzun süreli mekanik ventilasyon (2-7 ay süreyle)
• Klinik tanı konulur konmaz hızla **Trivalan** (A, B, E) antitoksin uygulanması.
• Anaerobik antibakteriyel ajan: Kolonizasyon durumunda kullanılmamalıdır.

saptanabilir (4, 5, 8, 9, 13).

Toksin çok güçlü olduğu için enfektif dozu çok düşüktür ve bu durum antikor yanıtının oluşmasını engelleyen bir faktördür. Bu nedenle botulizmden kurtulan hastalar koruyucu antikor cevabı geliştiremezler, yani kişi aynı klinik bulgularla tekrar botulinum intoksikasyonu geçirebilir (7, 13, 14).

Tablo 3. Botulizmin bir biyolojik saldırıya bağlı geliştiğini düşündüren ipuçları (8, 9, 12)

- Özellikle belirli bir coğrafik bölgede herhangi bir riskli gıda tüketiminin olmadığı durumda belirgin bulbar palsi ile akut flask paralizinin >2 olguda görülmesi.
- Belirgin bir ortak kaynak olmaksızın, ani başlayan çok sayıda küçük salgınların varlığı.
- Tip C, D, F veya G ve deniz ürünleri tüketimi olmaksızın toksin E gibi nadir toksin tipleriyle hastalık gelişimi.

Vakalar tek tek görüldüğünde Gullain Barre sendromu ve myastenik kriz ile karıştırılabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları botulizmde normaldir. Tensilon veya edrofoniyum testi botulizmin erken dönemlerinde pozitif olarak değerlendirilebileceğinden myastenia gravisten ayrımı zor olabilir (6, 12). Paralizinin simetrik olması ve BOS bulgularının normal oluşu, enteroviral paralizilerden ayırımını sağlarken, mental fonksiyonlarda değişiklik olmaması da viral meningoensefalitlerin ekarte edilmesine olanak tanır. Ayırıcı tanıdaki önemli bir diğer nokta da, BoNT dışındaki nörotoksik ajanların, solunum sekresyonlarında artışa neden olurken, botulizmde sekresyonlarda azalma hatta kuruma görülmesidir. Atropin intoksikasyonundan, santral sinir sistemi halüsinasyonları ve ajitasyonların görülmemesiyle ayrılmaktadır (4, 8, 9,16).

F- Tedavi

Botulizm tedavisi, genel olarak destekleyici bakım ve antitoksin kullanımından oluşmaktadır (4, 5). Erken dönemde IV yolla antitoksin verilmesi paralizinin derecesi ve şiddetini azaltabileceği için tanının doğrulanması beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Antitoksin, sadece dolaşımda bulunan toksinlere karşı etkili olduğu ve toksinin sinir sistemindeki reseptörlere bağlanmasını önlediği için erken dönemde verildiğinde etkilidir. Klinik bulgular BoNT'un reseptörlere bağlanması ve nörotransmisyon blokajı sonucunda geliştiği için, bu aşamadan sonra antitoksin kullanılması klinik bulguların düzelmesini sağlamayacaktır (6-8).

Toksine aerosol şeklinde solunum yolundan veya büyük miktarda enterik yoldan hedef olanlara mekanik ventilasyon ve semptomlar çıkmadan ilk 24-48 saat içinde antitoksin uygulanması önerilmektedir. Erken dönemde IV yolla heptavalan veya lisanslı trivalan (A, B ve E) antitoksin kullanılması solunum yetmezliğinin gelişimini önleyebilir. Antitoksin başlanmadan önce fare biyoassay testi için örnekler alınmalıdır (8, 9, 12, 13, 16).

Toksin 12 saatte inaktive olduğundan erken ventilasyon desteği mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Solunum kaslarındaki paraliziye bağlı yetmezlik en ciddi komplikasyon olup, ölüme neden olmaktadır (4,8). 1950'li yıllardan önce mortalite oranı %60 iken, 1950'lerden sonra trakeostomi ve mekanik ventilasyon olanağı ile mortalite %5'in altına düşmüştür (15).

G- Korunma

a) Aşı ve kemoprofilaksi : Botulizm profilaksisi için lisanlı bir aşı bulunmamaktadır. ABD'de profilaksi amacıyla kullanılabilecek, araştırma ürünü niteliğinde DOD pentavalan Serotip A-E *C.botulinum* toksoid aşısı mevcuttur. Aşının insanlar üzerinde etkinlik testleri yapılamayacağı için yakın dönemde lisans alması beklenmemektedir. Binlerce gönüllü ve mesleki risk grubundakilere aşı uygulanması ile belirgin serum antikor düzeyleri elde edilmiştir. İnsanlardaki antikor düzeylerinin hayvanlardaki koruyucu titrelerle korele olması nedeniyle aşının koruyucu olduğu düşünülmektedir (4, 5).

Günümüzde botulinum aşısının rutin kullanımı söz konusu değildir. Aerosol şeklinde BoNT ile karşılaşma riski yüksek askeri personel ve laboratuvar çalışanlarına uygulanması önerilmektedir. ABD Silahlı Kuvvetleri'nde de rutin olarak uygulanmayan bu aşı sadece özel kuvvet görevlilerinde kullanılmaktadır. Temas öncesi profilaksi amacıyla 0.5 ml derin deri altı enjeksiyon

yolu ile 0., 2., 12. hafta ve birinci yıldaki rapel olmak üzere dört kez uygulanması önerilmektedir. Bu şema ile aşılananların %90'ın-dan fazlasında koruyucu antikor yanıtı elde edilmektedir. Yeterli antikor seviyesi, üç aşı dozu ile geçici olarak sağlanmakta ancak birinci yılın sonuna doğru antikor seviyesinde azalma görülmektedir. Bu nedenle birinci yılda rapel aşı dozu önerilmektedir (4, 5, 8, 9,13).

Aşı için kesin kontrendikasyon; alüminyum, formaldehit veya tiomersale olan hipersensitivite veya bir önceki dozdan sonra görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Lokal yan etkileri az olan aşının uygulanmasından sonra, eritem veya endurasyon (%2-4) ile ateş, halsizlik, başağrısı, miyalji şeklinde sistemik şikayetler (%3) bildirilmiştir (4,8,13).

Temas sonrası heptavalan toksoidin etkinliğiyle ilgili insanlar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamakla birlikte, hayvanlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yine de çok özel durumlarda kullanılması önerilmektedir (8) .

Botulizm bir toksin hastalığı olduğu için antibiyotik ile kemoproflaksi uygulanması söz konusu değildir.

b) Arındırma ve izolasyon : BoNT, dış ortam koşularına ve ısıya duyarlıdır. Bu nedenle kontamine materyallerin 10 dakika süreyle kaynatılması, toksinle temas eden dayanıklı yüzeyler ve nesnelerin %5 NaOCl veya formaldehit ile arındırılması yeterlidir. Hassas malzeme ve temas eden kişilere 1/10 oranında (%0.5) sulandırılmış NaOCl kullanılmalıdır. Arındırma işlemi sabunlu su ile de yapılabilir (4, 5, 8).

Toksinin hastadan deri veya aerosol yol ile bakım verenlere geçişi söz konusu olmadığı için standart önlemlerin (disposable maske, gözlük, eldiven, önlük, el yıkama, laboratuvarda biyogüvenlik düzey 2 (BGD-2) koşullarında çalışmaların yapılması gibi) alınması yeterlidir (5, 6, 9).

c) Defin işlemleri : Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside kişisel koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler standart dezenfektanlar ile dekontamine edilmelidir (4, 5).

STAFİLOKOKKAL ENTEROTOKSİN - B

Staphyloccoccus aureus tarafından sentezlenen antijenik olarak birbirinden farklı yedi enterotoksinden (A, B, C, D, E, G, H) birisi olan Stafilokokkal enterotoksin B (SEB) gıda zehirlenmelerinin en sık görülen nedenlerinden birisidir (3, 17). *S.aureus* insan ve hayvanların deri ve mukozal membranlarında bulunan hareketsiz, Gram pozitif kok morfolojisinde bir bakteridir. Dondurulmamış et, süt, süt ürünleri ve unlu mamullerde üreyen *S.aureus* tarafından sentezlenerek dış ortama verilen toksinler etkilerini sindirim sisteminde gösterdikleri için enterotoksin olarak adlandırılmışlardır (5, 7). Son yıllarda, sindirim sisteminde etkisini gösteren sekizinci enterotoksin de (SEI) tanımlanmıştır (18). SEB, geniş bir biyolojik aktivite spekturumuna sahiptir ve giriş yoluna bağlı olarak (sindirim, solunum veya mukozal) farklı klinik sendromlara neden olmaktadır (19). Stafilokokkal enterotoksinler, bakteriyel süper antijenler olarak bilinen güçlü immün stimulanlar grubunda yer almaktadır (4, 17, 18, 20).

A- Biyolojik Silah Olarak Önemi

CDC tarafından yapılan biyolojik silahlar sınıflandırılmasında Kategori B'de yer alan SEB solunum veya sindirim yolu ile toksik etki göstermektedir. SEB, biyolojik silah olarak aerosol formunda ortama verilebileceği gibi, gıda veya küçük su kaynaklarına yönelik sabotaj amacı ile de kullanılabilir (3, 7, 18, 19). SEB intoksikasyonlarında ölüm oranı yüksek değildir ancak etkilenen kişilerin %80'inden fazlası tıbbi bakım ihtiyacı görecek hale gelir ve 1-2 haftalık iş gücü kaybına neden olur (3, 5). Düşük mortalite ve orta düzeyde morbidite dezavantajları nedeniyle SEB kapasite düşürücü bir biyolojik silah ajanı olarak değerlendirilmektedir (4, 7).

SEB, resmi biyolojik silah programının durdurulduğu 1969 yılına kadar ABD tarafından geliştirilmiş 7 biyolojik silah ajanından birisidir (4). Bugün için hangi ülkelerin veya grupların elinde olduğu resmen bilinmemektedir.

B- Toksinin Özellikleri

Stafilokokkal enterotoksinler 23.000-29.000 Da (örneğin SEB 28.494) molekül ağırlığına sahip olan protein yapısında ekzotoksinlerdir (17). *S.aureus* klinik izolatlarının yaklaşık yarısı ekzotoksin üretmektedir. Bakterinin gıdalarda ve besiyerinde üremesi sırasında açığa çıkmaktadırlar (3, 4, 5, 18).

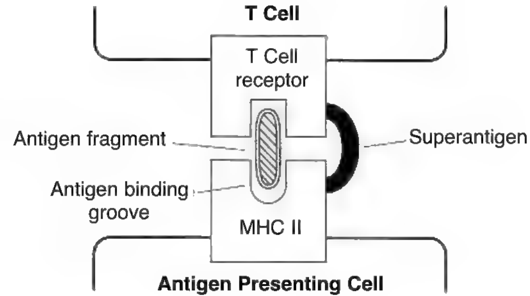
Stafilokoksik enterotoksinler mide ve doudenum enzimlerinin hidrolizine dirençlidirler. SEB, suda kolayca çözünen ve aerosol formda oldukça stabil olan bir bileşiktir. Isı değişimlerine çok dirençli olup, 100°C'de 30 dakika ısıtmaya dayanıklıdır. Liyofilize formda bir yıldan daha uzun süre aktif kalmaktadır. SEB, yapısal olarak stabil olması, aerosol formda kullanılabilmesi ve kolayca üretilebilmesi nedeniyle biyolojik silahlar listesinde üst sıralarda yer almaktadır (3, 17, 18, 21).

Deneysel çalışmalarda, temas eden insanların %50'sinde hastalık oluşturan doz (ED_{50}) 0.4ng/kg olarak hesaplanmıştır. LD_{50}'nin ise 50 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda aerosol yolla LD_{50} 27 μg/kg olarak bulunmuştur (3-5,21).

C- Etki Mekanizması

Uygun hayvan modelleri olmadığı için enterotoksinlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapısal olarak SEB, direkt olarak hedef hücre yüzeyindeki MHC sınıf II moleküllerine bağlanarak, T-lenfositlerini aktive eden bir süper antijendir (20). SEB'in aerosol temas ile açığa çıkan etkilerinin çoğu, konak immün sisteminde T-lenfosit poliklonal stimülasyonuyla çeşitli sitokinlerin salınmasına bağlıdır (Şekil 2). Poliklonal T-lenfositlerin özgül olmayan aktivasyonu çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyerek abartılı bir immün yanıtın gelişimine ve doku hasarına neden olmaktadır (4, 14, 20-22).

Çok az miktardaki süperantijen bile aşırı miktarda sitokin salınımına ve toksik şok sendromuna neden olmaktadır. Bu nedenle, botulinum toksininin aksine, SEB'e verilen immün yanıt ve intoksikasyon belirtileri temas yoluna bağlıdır (20, 22).



Şekil 2. Süperantijen moleküllerinin T-lenfositlerine bağlanması

Gıda kaynaklı SEB intoksikasyonunda, bağırsaktan emilen toksin, santral sinir sisteminde (SSS) kusma merkezini uyararak kusmanın ön planda olduğu besin zehirlenmesi tablosu oluşturur (3, 5). İştahsızlık, bulantı-kusma ve diyareninin sindirim sistemindeki mast hücrelerinden histamin ve lökotrienlerin salınımı aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir (4, 14, 17).

D- Klinik Tablo

Klinik tablo alınan toksinin miktarına ve temas yoluna bağlıdır. Genel olarak, SEB'in semptomları solunum yolu ile temastan 3-12, oral alımından 4-10 saat sonra başlar, nadiren 18 saate kadar uzayabilir (3, 7).

Doğal yolla gelişen SEB besin zehirlenmeleri; gıdaların uygun olmayan dondurma, depolama ve işlenmesi esnasında besinlerin üzerinde üreyen bakterilerin sentezlediği toksinin oral yolla alınması ile gelişmektedir (1, 3). *S.aureus* özellikle protein yönünden zengin şeker veya tuz içeren besinlerde rahatlıkla üreyebilir. Bu nedenle süt ve süt ürünleri, salam, jambon, kremalı yiyecekler, mayonezli patates salatası ve diğer yumurtalı salatalar gibi beklemiş veya açıkta kalmış gıdalar stafilokoksik besin zehirlenmesinde rol oynayan ana yiyeceklerdir. Besinlerin tat, görünüm ve kokusu normaldir (3-5,19).

Semptomlar gıda alınımı takiben 2-6 saat gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkar. Gıda kaynaklı SEB intoksikasyonu; ateş, solunum sistemi ve nörolojik semptomlar olmaksızın, ani başlayan

şiddetli bulantı hissi, kusma, abdominal kramplar ve baş ağrısıyla karakterize klasik bir gıda zehirlenmesine yol açar. Diyare klinik tabloya eşlik edebilir. Bazen, ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, miyalji gibi özgül olmayan viral enfeksiyon bulguları ile de başlayabilir. Çoğunlukla kendiliğinden sınırlı olan klinik tablo, 8-24 saat içinde düzelir (4, 7, 12, 22, 23).

SEB'e bağlı gıda entoksikasyonlarının gerçek insidansı bilinmektedir. Bunun nedenleri arasında çoğu olgunun hafif seyirli olması, tıbbi tedaviye gereksinim duyulmaması, semptomatik olguların tanısının acil servislerde sadece klinik olarak konulması ve ampirik tedavi uygulanması ayrıca benzer klinik tablo gösteren bir çok hastalık bulunması sayılmaktadır (3, 5,19).

Aerosol yolla temastan genellikle 3-12 saat sonra başlayan ateş, myalji, baş ağrısı ve kuru öksürük, dispne, ortopne ve retrosternal ağrı semptomlarıyla seyreden bir tablo gözlenir (3, 12, 23). Toksin inhalasyon yolu ile alındığında mukosiliyer aktivite nedeniyle az miktarda da olsa yutulmasına bağlı gastrointestinal semptomlar görülebilir. Semptomlar genellikle 4. güne kadar devam eder ve hastalar 2 hafta içerisinde tümüyle iyileşir. Ancak bazı olgularda titreme ve terlemenin eşlik ettiği 5. güne kadar devam eden 39°C veya üzerinde seyreden yüksek ateş görülebilir, öksürük 4. haftaya kadar devam edebilir (4, 5, 7, 21, 23).

Solunum yolu bulguları sıklıkla, alveollerde toksin tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin stimulasyonuna bağlı olarak kapiller permiabilite artışı ve sonuçta pulmoner ödem ile solunum yetmezliği gelişimi nedeniyledir (12, 24).

Yakınmaların çok hızlı geliştiği ve uzun sürebildiği SEB toksikasyonunda fizik muayenede toksikasyonu veya SEB olasılığını düşündürebilecek özgün bir bulgu mevcut değildir. Sıklıkla akut sıvı kaybına bağlı hafiften orta şiddete kadar değişen dehidratasyon bulguları, taşikardi, peristaltizm artışı ve ortastatik hipotansiyon saptanabilir (3, 5). Abdominal grafide, serbest hava olmaksızın belirgin intestinal gaz görülür. Solunum sistemi semptomlarının varlığında bile akciğer ödemi gelişmemişse göğüs muayenesi genellikle normaldir. Ancak, şiddetli vakalarda pulmoner ödem, atelektazi ve erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ile uyumlu görünüm olabilir. Akciğer ödemi varlığında fizik muayenede, akciğerde ince raller duyulabilir. Akciğer grafisinde; interstisyel ödem saptanırken, parankimal infiltrasyon görülmez (4, 7, 12, 22).

Bu bakımdan SEB'e bağlı entoksikasyon tanısı, epidemiyolojik verilerin desteklemesi ile konulabilir. Çok kısa bir zaman aralığında özellikle bir kapalı alanda bulunan tüm yaş gruplarından çok sayıda kişide SEB entoksikasyonun varlığı, bir biyolojik saldırıyı düşündürmelidir (3, 4,12).

Ayırıcı tanıda, benzer yakınmalara neden olan solunum sisteminin özellikle influenza, adenovirüs ve mikoplazma gibi patojenler göz önünde bulundurulmalıdır (3, 4). Ancak, SEB'in kullanıldığı biyolojik saldırı durumunda çok kısa sürede çok fazla sayıda kişide semptomların gelişimi tanı konulmasında yardımcı olabilir. Doğal koşullarda gelişen stafilokokkal besin zehirlenmelerinde solunum sistemi bulguları genellikle klinik tabloya eşlik etmez (4, 5). Bir biyolojik saldırı olasılığında SEB vakalarında klinik bulgular hızla gelişirek plato evresine ulaşır ve takiben bir ilerleme gözlenmezken, şarbon, tularemi ve vebada tedavi başlanmadığı sürece klinik bulguların kötüye gidişi devam eder. Radyolojik olarak, bu bakteriyel pnömoni etkenlerinde akciğer grafisinde infiltrasyonlar görülür (3, 7, 12, 22, 23).

E- Tanı

Stafilokoksik besin zehirlenmesine genellikle klinik belirtiler ve epidemiyolojik özelliklerle tanı konulmaktadır. Laboratuvar bulguları tanıya yardımcı değildir (3).

Bir biyolojik saldırı sonucunda SEB'e maruz kalma *S.aureus* ve enterotoksiniyle birlikte yada sadece toksinle temas şeklinde olabilir. Bu nedenle örneklerde hem bakteri hem de toksin araştırılmalıdır. SEB tanısına yönelik işlemler BGD 2 koşullarında yapılmalıdır (4, 7, 18).

Gıda kaynaklı bir biyolojik saldırı durumunda, SEB intoksikasyonun tanısı için hastanın kusmuk ve dışkısı ile yenilen gıdadan kültür yapılarak, izole edilen *S.aureus* suşlarının aynı faj tipi olduğu gösterilmelidir. Eğer bir örnekten *S.aureus*

izole edilmiş ise toksin testleri de yapılmalıdır (4, 5, 18, 22, 23). Gıdalarda SEB, jel difüzyon, RIA, hemaglütinasyon, immünofloresans veya ELISA gibi yöntemlerle saptanabilir. Ancak, en hızlı şekilde ters pasif lateks aglütinasyon testi ile toksin gösterilebilir (4, 18).

Tanının laboratuvarla desteklenmesi için, klinik (serum ve solunum yolu sekresyonları gibi) ve çevresel örneklerde ELISA ve kemilüminesans yöntemi ile antijen aranabilir (3, 4, 7). Fakat SEB; kan, idrar, solunum sekresyonları veya nazal örnekte çok kısa bir süre bulunmaktadır. Semptomlar geliştikten sonra serum örneklerinde SEB tespit edilemez (5). SEB metabolitleri birkaç saat sonra idrarla atıldığı için 20-30 ml'lik idrar örneğinde araştırılabilir (5, 18). Teması izleyen ilk 24 saat içinde dakron veya rayon eküvyon çubuğu ile alınan nazal örnekte ELISA ve moleküler tekniklerle tanı konabilir. Ancak test sonuçlarının negatif çıkması tanıyı ekarte ettirmez (12, 18, 19, 22, 23).

Biyolojik saldırı olasılığının geliştiği yerden alınan toz, kağıt, mendil, su ve toprak gibi çevresel örneklerde PCR ile stafilokok DNA'sı araştırılabilir ve hızlı tanı için immünokromatogafik assay yöntemiyle SEB toksini 5-15 dakika içinde saptanabilir (4, 5).

SEB inhalasyon yolu ile alındığında hastaların çoğunluğunda belirgin antikor cevabı geliştiği için akut ve konvalesan (7-14 gün sonra) serum örneklerinde anti-SEB antikor titrelerin artışı ile tanı desteklenmelidir (3, 4, 7). Port-mortem inceleme için, ince ve kalın barsağın farklı yerlerinden yaklaşık 10 g kadar örnek alınmalıdır (4, 5,18).

Solunum yolu ile temas eden olgularda nötrofilik lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi özgün olmayan laboratuvar bulguları da görülebilir (3, 4, 12).

F- Tedavi

Bugün için sağaltımın destek tedavi ile sınırlı olduğu SEB intoksikasyonlarında, hastanın oksijenizasyonunun ve hidrasyonunun sağlanması temel yaklaşımdır (3, 5, 7). Akciğer ödeminin geliştiği vakalarda pozitif basınçlı ventilasyon desteği, diüretik tedavisi ve vasopresör ajan kullanımı gerekebilir. Ateşe yönelik olarak antipretik ve öksürük için antitussif kullanılabilir (4). Aşırı pro-inflamatuar sitokin cevabının söz konusu olduğu SEB intoksikasyonlarında steroid kullanımının yeri tartışmalıdır ve yeterli bilimsel veri mevcut değildir (5, 23). Hastaların çoğunluğu, hızlı progresyonun görüldüğü ilk dönemden sonra genellikle stabil hale gelirken, gündelik hayata dönüşleri iki hafta kadar sürebilmektedir. Ağır olgularda, akciğer ödemi ve solunum yetmezliğine bağlı ölüm görülebilir (3-5, 7, 22, 23).

G- Korunma

a) Aşı ve kemoprofilaksi : Profilaksi için SEB karşı geliştirilmiş insanlarda kullanılabilecek bir aşı bulunmamaktadır (3). Formalinle inaktive edilmiş SEB toksoidi ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar alınmıştır (4, 5). Genel özellikleri tam olarak bilinmemekle birlikte aday aşılardan birisinin insanlarda faz II çalışmalarının tamamlanmak üzere olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (25).

SEB karşı bir antitoksin bulunmamaktadır (7, 21). Pasif immünizasyona yönelik hayvan deneylerinde, antikorun temastan sonraki 4-8 saat içerisinde verilmesi halinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (26). Ancak, SEB'in MHC II'ye bağlanmasının kana geçişinden sonraki ilk beş dakika içerisinde gerçekleşmesi nedeniyle, etkili bir profilaksi ancak temas öncesi uygulanacak aşı ile sağlanabilecektir (4, 5,17). Bir diğer önemli nokta ise; SEB ile temastan sonra konakta gelişen antikor cevabının yüksek titrelerde olmasına rağmen, özellikle solunum yolu ile alımına karşı koruyuculuğunun bulunmamasıdır. Bu nedenle SEB atağına daha önce maruz kalan bir kişi için olası ikinci saldırıda da tehlike devam etmektedir (4, 23, 26).

b) Arındırma ve izolasyon : Su ve sabunla yapılan arındırma işlemi etkilidir. SEB, 100°C'de 30 dakikada inaktive olmaktadır (5).

Toksin sağlam deriden geçemediği veya sekonder inhalasyon olasılığı bulunmadığı için izolasyon ve karantina önlemlerine gerek yoktur. Hastalarla temas eden sağlık personeli için standart korunma önlemlerinin alınması yeterlidir.

Standart gaz maskesi toksinin hava yoluyla bulaşmasını önler (4, 5).

c) Defin işlemleri : Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler standart dezenfektanlar ile dekontamine edilmelidir (4).

RİSİN

Ricinus communis (Keneotu) isimli bir bitkinin tohumlarından elde edilen glikoprotein yapısında güçlü bir sitotoksindir (3). Risin'in potansiyel biyolojik silah olarak önemi, *Ricinus communis*'in doğada yaygın olması nedeniyle kolayca elde edilebilmesi ve üretilebilmesi, yapısal olarak oldukça stabil olması ve konağa çeşitli yollardan penetre olmasına bağlıdır (3, 4).

A- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Risinin biyolojik silah olarak kullanılması en muhtemel yol aerosol formudur. Bu amaçla toksin mutlaka liyofilize edilerek ya uçucu bir maddeye bağlanmalı (sıvılaştırma) yada ince toz bir maddeye absorbe edilmelidir (mikropulverizasyon işlemi) (27). Risin toksinine kazara maruz kalınması oldukça nadirdir ve genellikle tohum veya yaprakların yenilmesiyle görülmektedir (27, 28). Sıvı veya kristalize risin, sabotaj amaçlı gıda-su kaynaklarına katılabilir. Risin peletleri veya suda çözünmüş risin, suikast amacıyla IM veya IV enjeksiyon şeklinde kullanılabilir (4, 28).

Risin toksini (RT), CDC tarafından yapılan biyolojik silahlar sınıflandırılmasında Kategori B'de yer almaktadır (5). Ancak;

1. Protein yapısında olduğu için kolayca denatüre olması,

2. Saf toksinin aerosol yolla ortama verildiğinde ozon, NO ve diğer kirletici maddeler ile hızla oksitlenmesi nedeniyle etkisini kaybetmesi (risinin enzim olarak etkili olduğu için tek bir oksidasyon etki kaybı anlamına gelmektedir),

3. Biyolojik silah olarak aynı etkiyi oluşturmak amacıyla çok büyük miktarlarda kullanılması gerektiği için ideal bir BSA değildir (4, 27, 28).

Örneğin, 100 km^2 lik bir alanda aerosol yol ile LD_{50} 3μg/kg olarak kullanıldığında, 4 m^3'lük RT gerekirken, aynı etkiyi oluşturmak için bir kg şarbon sporu yeterlidir (4).

RT; kolay bulunabilir olması, ani etkisi, dış ortama çok dayanıklı moleküler yapısı ve her yoldan emilebilir olması nedeniyle büyük bir tehlike oluşturmaktadır (3, 27). Keneotu yağı eldesi sırasında oluşan küspenin yaklaşık %5'i risinden oluşmaktadır. Dünya genelinde her yıl bir milyon tonun üzerinde keneotunun yağ eldesi için kullanıldığı düşünüldüğünde bile sadece yan ürün şeklinde ortaya çıkabilecek risinin miktarının fazlalığı kolaylıkla tahmin edilebilir. Sonuç olarak, RT herhangi bir ileri teknolojiye gereksinim duyulmadan kolayca, ucuz yolla ve büyük miktarlarda üretilebilmektedir. Keneotunun tüm dünyaya yayılmış olduğu düşünüldüğünde, pek çok ülkenin veya yasa dışı grubun risin eldesinin zor olmayacağı açıktır (3-6, 27, 28).

BSA olarak solunum yolundan etkili olması için, risin aerosol formunda olmalıdır. Bu amaçla liyofilizasyon yapılması çok zor bir işlem olmasa da teknik bir alt yapı gerektirmektedir (4,27,29).

Risinin BSA olarak geliştirilmesine yönelik ilk çalışmalar ABD'de I.Dünya Savaşı sırasında başlamıştır. Zamanın teknolojik olanakları çerçevesinde yürütülen bu çalışmalarda, toksin içeren şarapnel ve mermilerin yüksek ısı nedeniyle risini büyük oranda inaktive ettiği gözlenmiştir. II. Dünya Savaşı sırasında ise, İngiltere ve Kanada bombalar aracılığı ile risin toksinini ortama vermek üzere çalışmalar yürütmüşlerdir. ABD'de yürütülen çalışmalarda, kurutipte toksin kullanımının en etkili yöntem olduğu, ancak açık hava deneylerinde risin toksininin letal etki gösterebilmesi için çok yoğun kullanılması (bariz çıplak gözle görülebilen bir bulut şeklinde) gerektiği saptanmıştır (30).

Risinin BSA olarak kullanımına yönelik bir çok örnek bulunmaktadır. Bulgar gazeteci Georgi Markov 1978 yılında Londra'da bir şemsiye ucuna yerleştirilmiş pellet içindeki risin ile suikast sonucu hayatını kaybetmiştir. Benzer şekilde 1970 ve 1980'lerin başında altı ayrı suikast girişiminin daha olduğu bilinmektedir (1, 5). 1980'li yıllarda İran-Irak savaşında ve Afganistan'da Rus işgali sırasında da kullanıldığına dair bazı bilgiler bulunmaktadır. 1991-1997 yılları arasında ABD'de

risin toksinin kullanıldığı üç olay gerçekleşmiştir. 2002 yılında Ansar al-İslam örgütünün Kuzey Irak'ta risin toksinini test ettiği bildirilmiştir. 2003 tarihinde, Londra'da bir hücre evine yapılan baskında altı Cezayirli teröristin, RT kullanarak metroya saldırı planladıkları açığa çıkarılmıştır. 2004 yılında, ABD Senato ofis binasına gönderilen bir mektupta RT saptanmıştır. 2006 yılında, Teksas'da bir üniversite yurdunda Risin ile bir saldırı gerçekleştirilmiştir. Risin kitap ve sinema filmlerine konu olmuş oldukça popüler bir toksindir (4, 5, 28, 31).

B- Toksinin Özellikleri

Risin yapısı içerisinde iki hemaglütinin ve iki toksin yer alır. 1888 yılında Stillmark, tohum ekstraktlarının eritrositleri aglütine ettiğini gözlemiştir. Sonraki yıllarda, zayıf sitotoksin ama güçlü hemaglütinin etkisi gösteren bu maddeye Ricinus communis aglütinin adı verilirken, güçlü sitotoksin ama zayıf hemaglütinin etkisi gösteren tohum ekstraktındaki diğer madde ise risin toksini olarak adlandırılmıştır (31). RCL III (Risin D) ve RCL IV (Risin E) olarak tanımlanan toksinler polipeptid dimer yapısındadırlar. RT, yaklaşık 66.000 dalton ağırlığında, birbirlerine disülfit bağı bağlanmış A (RTA) ve B (RTB) polipeptit zincirlerinden oluşmuş bir glikoproteindir (27-29).

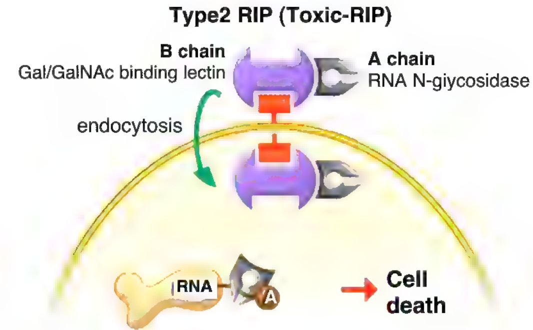
Normal koşullarda stabil olan risin, 80°C'de 10 dakikada, 50°C'de yaklaşık bir saatte detoksifiye olur. Düşük klor ve iyot konsantrasyonları detoksifikasyon için yeterli değilken 100 mg/L (%0.1) serbest klor ile %99,4 oranında özelliğini kaybetmektedir (27).

RT yapısal olarak; liyofilize, su veya zayıf asitte çözünmüş olarak, kristal, pellet veya mist şeklinde olabilir. RT'in protein yapısı ve aerosol yolla kullanımında hızla oksitlenerek etkisini kaybetmesi gibi dezavantajları, toz partiküle absorbsiyon veya sıvı (su) içinde çözünme ile ortadan kaldırılabilir. Ancak toksinin stabilitesi nemle birlikte azalmaktadır ve sıvı formu, fiziksel ve kimyasal koşullara kuru formlara göre daha az dayanıklıdır (4, 27, 28, 31).

Kene otunun deriye teması irritasyona neden olursa da RT'inin deriden absorbsiyonu çok az olduğu için intoksikasyon oluşturmamaktadır. Deri temasının toksik etki oluşturması, çözücü tipine ve temas süresinin uzunluğuna bağlıdır. Deriden emilimini artırmak için toksin dimetil sülfoksit gibi daha güçlü bir sıvı içinde çözündürülmelidir (4, 6, 27, 28).

C- Etki Mekanizması

Risin, protein sentezini inhibe ederek hücresel toksisiteye neden olur (3). Bir lektin olan RTB hücre üzerindeki reseptöre (galaktozidil rezidülere) bağlanarak hücre içine RTA'nın alınmasını sağlar. Hücre içine giriş mekanizması tam olarak bilinmeyen A zinciri, N-glikozidik hidrolaz aktivitesi (endonükleaz aktivitesi) göstererek, 60 S r-RNA'dan spesifik olarak adenin yıkımını gerçekleştirir. Böylece çok düşük konsantrasyonlarda bile DNA replikasyonunu ve protein sentezini inhibe eder (27, 28). 106-108 risin molekülünün hücreye bağlandığı ve tek bir RTA molekülünün dakikada >1500 ribozomu inaktive edebildiği tahmin edilmektedir (31). Protein sentezinin inhibisyonu, hücre ölümüne ve sonuçta akciğer, karaciğer, böbrek gibi organlarda hasar gelişimine neden olur (Şekil 3). RTB olmaksızın sadece RTA çok az etkilidir (4, 27-29, 31).



Şekil 3. Risin toksininin etki mekanizması

Risin intoksikasyonun morbitide ve mortalitesi toksinin giriş yoluna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Farelerde RT'nin LD_{50} 27 μg/kg olarak bulunmuştur. Farelerdeki bu toksik düzey insanlara uyarlandığında LD_{50} 3.0 μg/kg'a karşılık gelmektedir. Bazı kaynaklar insanlarda 500 μg

risin toksininin enjeksiyon formunda kullanıldığında fatal olduğunu; solunum ve sindirim yolu ile temasta ise LD_{50}'nin daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Risin, kobra zehirine göre iki kat daha ölümcüldür (27-29, 32).

Risinin inhalasyonunu takiben gelişen klinik bulguların ortaya çıkış zamanında ve şiddetinde alınan doz miktarı önem kazanmaktadır. Aerosol yolla temas sonucu gelişen klinik tablo diğer temas yollarına bağlı gelişen intoksikasyonlardan daha şiddetli seyretmektedir (28, 32). Kemirgenlerde, aerosol yolla temas sonucunda, solunum yolu epitelindeki nekroza bağlı olarak, trakeit, bronşit, bronşiolit ve interstisyel pnömoniye neden olduğu saptanmıştır. Toksin inhalasyonundan histopatalojik lezyonların açığa çıkışına kadar geçen süre 8 saattir (27, 31, 32). İnsanlarda aerosol yolla temas ile göğüste sıkışma hissiyle başlayan solunum sıkıntısı, ilerleyerek solunum yetmezliğine dönüşür. Histopatolojik olarak, larinks, bronşlar ve alveollar düzeyde nekroz ve ARDS bulguları gözlenir. Akciğer ödemi sıklıkla erken dönemde gelişir (4, 5, 28, 29, 32).

Diğer temas şekillerinde solunum bulguları ön planda değildir, ancak intravasküler yolla alınırsa endotel hasarı sonrasında gelişen kapiller kaçağa bağlı olarak akciğer ödemi görülür. Intramüsküler temas ise kas dokusunda, bölgesel ve lenfatik drenaj hattındaki lenf nodlarında nekroza ve reaktif lenfadenopatiye neden olur, orta şiddette karaciğer, dalak ve böbrek nekrozu görülür (6, 28, 29, 32).

Oral intoksikasyon ise gastrointestinal epitelde nekrozlara ve lokal kanamalara neden olur, ayrıca karaciğer, dalak ve böbrekte nekroza ve sonuçta multiple organ yetmezliğine bağlı ölüme neden olur (32).

Risin toksininin potansiyel tıbbi kullanım alanları şunlardır (27, 28, 31) :

1. Kanser hücresine karşı hazırlanmış monoklonal antikorlar ile bağlanmış toksinin "Magic Bullet" olarak kullanılması (Bu amaçla kullanımda RT'in organizmadaki toksik etkileri genetik olarak toksisitesi azaltılmış risinin veya toksik olmayan RTB alt ünitinin kullanılmasıyla önlenebilir).

2. Mukozal aşıların geliştirilmesinde adjuvan olarak yararlanılması,

3. Kemik iliği transplantasyonunda kullanılması.

D- Klinik Tablo

Klinik tablo, toksinin temas yoluna ve dozuna bağlıdır (5). Risin intoksikasyonuna bağlı olgu sayısı çok azdır ve bunlardan elde edilen verilerde uyumsuzluk söz konusudur. Çocuklarda üç ve erişkinlerde sekiz tohumun yenilmesinin intoksikasyona neden olduğu saptanmıştır (27, 31).

Oral olarak alındığında; ani başlayan bulantı-kusma, abdominal kramp, gastrik irrritasyon belirtileri, şiddetli diyare ve bazen kanlı ishal gelişimine neden olur. Bu gastrointestinal bulguların gelişimini takiben, 3. günden sonra dolaşım yetmezliği, böbrek yetmezliği, konvulsiyon ve ölüm görülür (4, 6, 29). Dolaşım yetmezliği, diğer enterik patojenlerden ayırımı sağlayan önemli bir özelliktir. Son yıllarda risin intoksikasyonun görüldüğü iki olguda kusma, şiddetli diyare, dehidratasyon, serum kreatinin düzeylerinde a r t ı ş , karaciğerde nekroz, hemoliz, böbrek yetmezliği, konvulsiyon ve şok gözlenmiştir (27, 28, 32).

1940'lı yıllarda aerosol yolla gelişen bir kazadan elde edilen verilere göre; 4-8 saat içinde ateş, göğüste sıkışma, dispne, kuru öksürük, bulantı-kusma ve artralji gelişmektedir. Zamanla ilerleyen şiddetli akciğer hasarını takiben, konvulsiyon, SSS işlevlerinde azalma görülmektedir. İnsanlarda fatal seyirli aerosol yolla intoksikasyon tanımlanmasa da deney hayvanlarında, inhale edilen doza bağlı olarak 36-72 saat içerisinde akut hipoksik akciğer yetmezliği geliştiği gözlenmiştir (4, 28, 29, 31, 32).

İntravasküler yolla veya daha nadiren diğer yollardan alındığında intravasküler koagülopatiye, mikrodolaşım bozukluğuna ve multi-organ yetmezliğine neden olabilir. Risin büyük bir molekül olduğu için deriden absorbe olamaz. Bu nedenle deri teması önemli değildir (4, 6, 7, 28, 33).

E- Tanı

Tanı için öncelikle risin intoksikasyon olasılığının düşünülmesi gerekir. Aynı coğrafik

bölgede, ani başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı ile akciğer ödeminin hızla geliştiği çok sayıda hasta ile karşılaşılması risin kullanımını akla getirmelidir (3-5). Ancak, benzer klinik tabloya yol açan, stafilokokkal enterotoksin B gibi toksinler, Q ateşi, tularemi, veba gibi olası biyolojik silah ajanları ile fosgen türü bazı kimyasallar da ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (32,33). Bakteriyel pnömoniye neden olan diğer BSA'larda klinik hızla ilerler ve genellikle fatal seyirlidir. Şarbonda hemorajik mediastinit görülmesi, aerosol yolla SEB intoksikasyonunda çok ağır bir klinik tablo görülmemesi ve zamanla kliniğin bir plato oluşturması ve fosgene bağlı akciğer hasarının çok daha hızlı gelişmesi risin intoksikasyonundan ayırıcı özelliklerdir (4, 6, 7, 28, 29, 32)

Risin yüksek düzeyde immünojenik olduğu için koruyucu antikor gelişimine neden olur. Bu nedenle, şüpheli temaslılardan akut ve konvalesan dönemde alınan serum örneklerinde antikor aranabilir. Normal olarak risin intoksikasyonu beklenilen bir durum olmadığı için, risin toksinine karşı antikor varlığının gösterilmesi kesin tanı kriterlerinden birisidir (3-5, 28, 33). Şüpheli durumlarda, histopatolojik örneklerin immünohisitokimyasal boyama yöntemiyle incelenmesi doğrulama yöntemi olarak kullanılabilir (4, 5, 32).

Toz ve gıda gibi çevresel örneklerden hızlı tanı yöntemi olarak immünokromatogafik assay yöntemiyle risin toksini veya PCR yöntemi ile *Ricinus communis*'in toksin geni saptanabilir (4, 31).

Aerosol yolla temas sonucunda görülen diğer laboratuvar bulguları arasında; nötrofilik lökositoz, akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltrasyon, arteriyel hipoksi ve artmış pulmoner geçirgenliğe bağlı bronşial aspiratlardaki yüksek protein miktarı sayılabilir (4, 6, 7, 29, 32).

F- Tedavi

Risin toksikasyonunda temas şekline bağlı olarak tıbbi yaklaşım değişmekle birlikte özgün tedavisi olmadığı için destek tedavi ön plandadır (3, 6). İnhalasyon şeklinde alımda pulmoner yetmezlik ön planda olduğu için solunum ve dolaşım desteği önem kazanır. Gastrointestinal yoldan alındıysa, yoğun gastrik lavaj ve magnezyum sitratla (katartik olarak) toksin gastrointestinal sistemden uzaklaştırılmaya çalışılır (28, 29). Risin büyük molekül yapısı nedeniyle aktif kömüre fazla bağlanmadığından kömür kullanımının faydası sınırlıdır. Eğer intoksikasyon 3-5 günde fatal değilse genellikle iyileşme ile sonuçlanır (4, 5, 28, 32).

G- Korunma

a) Aşı ve kemoprofilaksi : Aerosol yolla temasa yönelik olarak standart gaz maskesi kullanılması etkilidir (4). Bugün için klinik kullanıma sunulmuş bir aşısı yoktur ancak denature toksin veya modifiye A zinciri ile aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (4, 28, 33). ABD'de fareler üzerinde immünojenik ve aerosol ile temas için koruyucu olan nokta mutasyonu ile toksik özelliğini kaybetmiş rekom-binant risine dayanan iki aşı geliştirilmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda pteroik asit, neopterin, pterin tautomer ve guanin tautomerin gibi ajanların korunmada yararlı olduğu da gösterilmiştir (28).

b) Arındırma ve izolasyon : Risin toksini normal konsantrasyonlardaki serbest klora karşı dayanıklıdır. Bu nedenle, dayanıklı yüzeyler için %5, hassas yüzeyler ve temaslı insanların arındırılması için 10 kat sulandırılmış (%0.5) NaOCl kullanılmalı ve dekontaminasyon süresi en az 15 dakika olmalıdır. NaOCl kullanılamayacaksa yerine bol miktarda sabunlu su kullanılabilir (4, 5).

Risin uçucu olmadığı ve aerosolizasyon ile bulaşmadığı için hastaların bakımı sırasında özel izolasyon koşullarının uygulanmasına gerek yoktur. Sağlık personeli için standart korunma önlemleri yeterlidir (4, 6).

c) Defin işlemleri : Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside, kişisel koruyucu kıyafet giyilmeli ve kullanılan tüm tibbi malzemeler standart dezenfektanlar ile dekontamine edilmelidir (4).

TRİKOTESEN MİKOTOKSİN

Mikotoksinler doğada yaygın olarak bulunan toprak saprofitleri ve bitki patojenleri olan küf mantarları tarafından sentezlenen, bazıları insan ve/veya hayvanlar tarafından tüketildiğinde hastalığa neden olan toksinlerdir (3, 34). Bugün için literatürde, 150'den fazla türü tanımlanmış olan mikotoksinler arasında toksisiteleri ve insan sağlığına etkileri açısından büyük farklılıklar vardır. Mikotoksinin etkisi, tüketilen toksinin miktarına ve tipine göre değişmektedir (33). Mikotoksinler, özellikle *Aspergillus, Penicillium,* ve *Fusarium* cinsi küf mantarları tarafından üretilmektedir. En yaygın mikotoksinler ise aflatoksin, okratoksin, trikotesen ve zearalenon grubudur (34).

Trikoten (T-2) mikotoksin, yaygın olarak görülen *Fusarium* türleri (*Fusarium moniliforme, F.equiseti, F.culmorum, F.solani, F.avenaceum, F.roseum, F.nivale*) tarafından üretilen yaklaşık 40 toksinden birisidir (34). Diğer toksinlerle karşılaştırıldığında daha düşük molekül ağırlığına sahip olan T-2 mikotoksin çevresel faktörlere karşı oldukça dirençlidir ve cilt ile temas ettiğinde dermal toksisitesi olduğu bilinen tek toksindir (3, 4, 35).

A- Biyolojik Silah Olarak Önemi

T-2 mikotoksin, II. Dünya Savaşı sonrasında *Fusarium* mantarı ile kontamine undan yapılan ekmeklerin Rus Askerleri tarafından tüketilmesiyle açığa çıkan klinik tablo ile ilk kez tanımlanmıştır. Bu ekmeği yiyenlerde alimenter toksik alökia (ATA) olarak adlandırılan; abdominal ağrı, ishal, kusma, halsizlik ve birkaç gün içerisinde gelişen ateş, titreme, miyalji ve özellikle lökopeni ile seyreden kemik iliği depresyonu gelişmiştir. Bu dönemi atlatanlarda farinks ve larinkste ağrılı ülserler, ciltte peteşi, purpura ve yaygın kanamalar (melena, kanlı ishal, hematuri, vaginal kanamalar) görülmüştür. Bu gözlemler toksinin biyolojik silah olarak kullanılabileceğini göstermiştir (4, 5, 35, 36).

T-2 mikotoksin olası BSA olarak kullanımda deriden, solunum sistemi ile veya kontamine gıda-su ile sindirim yolundan bulaşabilir (4, 34). 1975-1981 yıllarında Laos'da, 1979-1981'de Kamboçya'da ve yine 1979-1981 yılları arasında Afganistan'da uçaklardan mikotoksinin yayılması yolu ile biyolojik silah olarak kullanılmıştır. Mikotoksin yağlı yapısı, sarı rengi ve uçaklardan salınımı sonrasındaki görünümü nedeniyle "sarı yağmur" olarak adlandırılmıştır. Sarı yağmura bağlı olarak Laos'da 6300, Kamboçya'da 1000 ve Afganistan'da 3000'in üzerinde kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Toksin kolay yayılması, ormanlık, dağlık arazide etkili olması nedeniyle sıklıkla maske veya kimyasal koruyucu giysisi bulunmayan gerillalara karşı kullanımıştır (35, 36).

B- Toksinin Özellikleri

Trikoten (T-2) mikotoksin, düşük molekül ağırlıklı (250-500), uçucu olmayan yağımsı bir sıvıdır (3). Suda çözünmeyen ancak, etanol, metanol ve propil glikol içerisinde çok iyi çözünen trikoten ısıya ve UV ışığa da oldukça dirençlidir, otoklavla bile biyolojik aktivitesini koruyabilir. Ancak %1'lik hipoklorit solusyonuna 0,1 M NaOH eklenirse etkili dezenfeksiyon sağlanabilir (34, 35). T-2 toksininin insanlardaki LD_{50}'si 1.210 μg/kg'dır (5).

C- Etki Mekanizması

Mikotoksinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Etkisinde birçok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. T-2 esas olarak protein ve nükleik asit sentezini inhibe ederek sitotoksik etki gösterir. Bu etki, özellikle gastrointestinal sistem, kemik iliği ve epidermis gibi hızla çoğalan hücrelerin bulunduğu yerlerde daha belirgindir. Klinik olarak da intoksikasyon gastrointestinal bulgular ve kemik iliği depresyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır (3, 4, 33, 34). Hemopoetik ve lenfoid sistemde radyasyon benzeri etki göstermesi nedeniyle "radyomimetik ajan" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, hücre membran fonksiyonları ve mitokondri solunum yollarını bloke ettiği de bilinmektedir (35, 36).

D- Klinik Tablo

Olası bir biyolojik atakta T-2 mikotoksin ile deri, solunum sistemi veya oral yolla temas söz konusudur. Toksin hangi yoldan temas ederse etsin temas bölgesine özgü lokal belirti ve

bulguların yanı sıra sistemik semptomlar gelişir (33, 35). T-2 mikotoksininin havadan atılması durumunda kıyafetler üzerinde birikir ve sürekli olarak deriden emilir. İlk temastan dakikalar sonra ciltte yanma, kızarıklık, vezikül formasyonu ve ortasında kara kabuk şeklinde nekroz oluşumu görülür (35, 36). İnhalasyon şeklinde temasta ise burun mukozasında yanma, ağrı, burun kanaması, dispne, stridor ve öksürük görülür. Eğer oral alım söz konusu ise ağız içinde ağrı, kanama ve prodüktif öksürük gelişir. Anoreksi, bulantı, kusma ve abdominal kramplar ile kanlı veya kansız ishal şeklinde gastrointestinal belirtiler ortaya çıkar. Ayrıca konjonktival temas ile gözde yanma, yaşarma, yabancı cisim hissi, bulanık görme gelişebilir (3-5, 7, 35-37).

Havadan saldırı olduğunda göz bulguları birkaç dakika, cilt bulguları birkaç saat içerisinde gelişir. İntoksikasyon hangi yol ile gelişirse gelişsin halsizlik, ataksi, vertigo ve koordinasyon kaybı gibi sistemik toksisite bulguları görülür. Terminal dönemde, hipotermi, taşikardi, hipotansiyon ve pansitopeni, kanama diyatezi ve sepsis gelişir, alınan doza bağlı olarak birkaç dakika, saatler veya günler içinde ölümle sonlanabilir (4, 36, 37).

E- Tanı

Tanı, genel olarak anemnez ve epidemiyolojik verilere göre konulabilir. Aynı coğrafik bölgede farklı canlı türlerinde açıklanamayan ölümler veya birçok kişide ani başlayan deri, akciğer ve sindirim sistemi belirtilerinin görülmesiyle birlikte, görgü tanıklarının sarı bulut veya yağmur tarif etmeleri T-2 mikotoksin kullanımını düşündürmelidir (4, 5). Ayrıca toksin yağlı yapıda olduğu için saldırının yapıldığı yörelerde ve kişilerin üzerinde yağlı sarı, yeşil, kırmızı lekelenmeler görülebilir (36).

Dakikalar, saatler içerisinde klinik bulguların gelişmesi etiyolojide kimyasal ajanlar veya toksinler arasından da özellikle mikotoksinleri akla getirmelidir. Özellikle hardal gazı benzer klinik bulgular ve hızlı gelişimi nedeni ile akla gelebilir ancak hardal gazının kokulu olması ayırımı kolaylaştırır (4, 33, 35).

T-2 mikotoksinin, özgül tanısını sağlayacak hızlı bir tanı testi bugün için bulunmamaktadır. Referans laboratuvarında, idrar, serum, doku ve çevresel örneklerden HPLC ve GC-MS ile toksin aranabilir (4, 5, 33, 38). T-2 mikotoksinin, %50-75'i değişmeden ilk 24 saat içerisinde idrar ve gaita ile atılırken, metabolitlerinin atılımı 28. güne kadar uzayabilir. Bu nedenle olguların idrar örneklerinde toksinin saptanma olasılığı daha yüksektir (36, 38). Kan, idrar, akciğer, karaciğer ve gastrik içerik gibi otopsi materyalinden toksin araştırılabilir (4, 36, 37).

F- Tedavi

Özgül bir antidotu olmadığı için destek tedavi uygulanmalıdır. İlk yapılması gereken eğer özel koruyucu kıyafet mevcut değilse, dermal toksiteyi azaltmak için su ve sabunla arındırma işlemidir. Bir saat süreyle yapılacak arındırma işlemi toksinin tümüyle uzaklaştırılmasını sağlayacaktır. Olası temastan sonra 4-6 saat içerisinde yapılan arındırma işlemi etkili iken, bu süreden sonraki arındırma toksinin çoğu emildiği için etkili değildir (3, 4, 35, 37). Arındırma sonrası standart yanık tedavisi ile intestinal emilimi azaltmak için aktif kömür içeren toksikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Konjonktival temas durumunda, gözler serumfizyolojik veya temiz su ile yıkanmalıdır. Ağır olgularda oksijenizasyon, ventilasyon ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasına yönelik destek uygulamalar gerekebilir (4, 5, 37).

G- Korunma

a) Aşı ve kemoprofilaksi : Günümüzde bilinen bir aşısı, antitoksini ve kemoprofilaksi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle fiziksel korunma (gaz maskesi, özel gözlük ve kıyafetler) olası atak sırasında tek korunma yöntemidir. Aşı veya kemoprofilaksi çalışmaları hayvanlar üzerinde devam etmektedir (3-5).

b) Arındırma ve izolasyon : Cilt ile temas ettiğinde ilk 4-6 saatte su ve sabun ile yıkanması toksisiteyi azaltır. Bir saat süreyle yapılan yıkama işlemiyle toksitesitesi tümüyle ortadan kalkar. Toksini inaktive etmek için tek başına NaOCl yetersizdir. Bu nedenle %1 NaOCl+ 0.1 M NaOH kullanılmalıdır. Giysiler dört sat içinde çıkarılmalı ve 6-10 saat süreyle dekontaminant solüsyon

içinde bekletilmelidir. Yüzeylerin arındırma süresi en az bir saat olmalıdır, kontamine gıdalar ise imha edilmelidir (4, 34, 37).

Giysiler toksinin deri ile temasını engeleyen bir bariyer işlevi görmesine rağmen kontamine kıyafetler toksin kaynağı olarak ikincil olgularda direkt temas ile intoksikasyona yol açabilir. Sekonder aerosolizasyon riski yoktur. Sağlık personeli temaslıların arındırma işlemleri tamamlanıncaya kadar etkenle temastan korunmalı ve standart korunma önlemleri uygulanmalıdır (5, 36).

c) Defin işlemleri : Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside kişisel koruyucu kıyafet giyilmeli ve kullanılan tüm tibbi malzemeler %1 NaOCl+ 0.1 M NaOH ile bir saat süreyle muamele edilmeli veya 115°C'de 30 dakika basınçlı buharda steril edilmelidir (4).

SAKSİTOKSİN

Saksitoksin (STX) planktonik algler olarak da bilinen dinofilagellatalar tarafından sentezlenen son derece güçlü bir nörotoksindir (39). STX'in tıbbi önemi, kabuklu su ürünlerinin tüketimi sonucu paralitik gıda zehirlenmesine yol açması ve etkisini çok kısa sürede (dakikalar içerisinde) gösteren tek toksin olmasıdır (3, 40).

Kabuklu deniz hayvanları için dinofilagellatalar en önemli besin kaynağıdır. Kendi besinlerini üreten ve diğer canlılar üzerinde parazit olarak yaşamlarını sürdüren Dinofilagellatalar özellikle sıcak yaz aylarında denizlerde kırmızı renk değişikliğine (red-tide) sebep olurlar (39, 41). *Protogonyaulax* (*Alexandrium*), *Gonyaulax* ve *Pyrodinium* türü dinofilagellatalar tarafından üretilen toksinler içerisinde en önemlisi *Protogonyaulax* türlerinin ürettiği saksitoksindir. Bir çeşit deniz istiridyesi olan *Saksidomus giganteus*'dan dolayı saksitoksinler olarak da anılan bu grupta 20 çeşit toksin yer almaktadır (39, 42, 43).

Kabuklu deniz hayvanları, alglerin ürettiği toksinleri içeren yosunları tüketirken, organizma ile birlikte toksini alırlar ve vücutlarında biriktirirler. İnsanda kabuklu su ürünü zehirlenmesine sebep olan toksinleri alan her organizmada toksik etki görülmez. Örneğin midye, istiridye kara kabuklu midye ve yengeç vb. deniz kabukluları bu toksinleri hepato-pankreaslarında biriktirmek suretiyle kendilerini korurlar (43, 44). Toksini bünyesinde taşıyan bu kabuklu deniz yumuşakçalarının tüketimi; insanlarda paralizi, solunum yetmezliği, flask paralizi ve şiddetli olgularda ölümle karakterize kabuklu su ürünü zehirlenmesine sebep olur (45-47). Ayrıca, tatlı su midyelerinin kümes hayvanlarının yemlerine katılması da bu hayvanlar için bir risk oluşturmaktadır (48).

Kabuklu su ürünü zehirlenmesi ilk kez 18. yy'da tanımlanmıştır. Tıp literatürüne geçen ilk olay 1903 yılında ABD'de meydana gelmiştir. 1927 yılında meydana gelen çok şiddetli salgınlar görülmüştür. Amerika'da 1985 yılına kadar 1.000'den fazla intoksikasyon bildirilmiştir (40, 43, 45).

A- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Önceleri, Kimyasal Silahlar Konvansiyonu tarafından Liste I'de yer almasına rağmen, son zamanlarda Bakteri ve Toksin Yapılı Biyolojik Silahlar Konvansiyonunda biyolojik silahlar grubunda değerlendirilmektedir (3, 4).

STX sindirim ve solunum yolu ile alındığında intoksikasyon gelişir (3, 43). STX intoksikasyonu tipik olarak kabuklu su ürünlerinin yenilmesi ile gelişse de, toksin suda kolayca çözünebildiği için aerosol yollada kolayca ortama yayılabilir (47, 49).

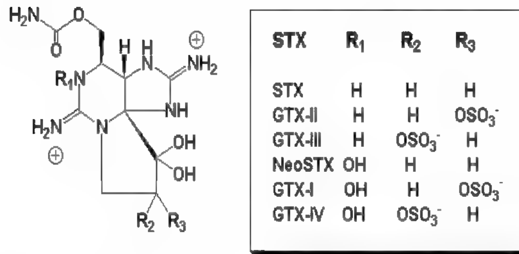
ABD Ordusu tarafından 1950'li yıllarda izole edilmiş ve suikast amacıyla kullanılmak üzere kapsüller içerisine yerleştirilmiş TZ kodlu bir biyolojik silah ajanıdır. STX oral yolla alındığında LD_{50} 10 μg/kg iken, inhalasyon yolu ile LD_{50} 2 μg/kg'dır. STX, sentetik sinir ajanı Sarine göre yaklaşık 1000 kez daha toksiktir (5, 49, 50).

Alexandrium catenella'nın bazı mineral ve vitaminlerin eklendiği deniz suyu benzeri yapay ortamlarda kültürü yapılarak toksin elde edilebilir. Ayrıca, laboratuvar ortamında iki farklı yöntem ile de sentezlenebilir ancak pratik bir işlem değildir (49, 50). STX araştırma amaçlı olarak dinofilagellataların yoğun olarak ürediği yaz aylarında denizlerde kırmızı renk değişikliğinin geliştiği

dönemde kontamine olan deniz taraklarından ekstrakte edilebilir (39). STX'in mermi başlıklarına yerleştirilerek test edildiğine dair belgeler bulunmaktadır. Sıcak gaz ortamında da stabil olması ve oluşan klinik tablonun yüksek mortalitesi nedeniyle önemli bir biyolojik silah ajanıdır (43, 49).

B- Toksinin Özellikleri

Esasen Protogonyaulax türlerinin karakteristik atıkları olan ve dokuz farklı tipi bulunan (STX, gonyatoksin 1-7 ve neosaksitoksin) toksinler yapısal olarak bir guanidium bileşiğidir (40, 45, 48). Renksiz ve kokusuz olan bu toksinlerden en zehirli olanları saksitoksin ve gonyatoksin 3'dür. Kimyasal formüldeki yan gruplara bağlı olarak moleküler ağırlığı 300 kDa olan küçük moleküllerden oluşmaktadır (39, 50).



STX	R_1	R_2	R_3
STX	H	H	H
GTX-II	H	H	OSO_3^-
GTX-III	H	OSO_3^-	H
NeoSTX	OH	H	H
GTX-I	OH	H	OSO_3^-
GTX-IV	OH	OSO_3^-	H

Şekil 4. Saksitoksin ve diğer ilişkili toksinlerin kimyasal yapısı (49)

Güçlü alkali ile inaktive olmasına rağmen, SXT kimyasal olarak oldukça stabildir (49). STX, ısıya (120°C'deki suda aktivitesini korur), soğuğa, pişirme, haşlama, buhara ve asit ortama karşı dayanıklıdır. Su ve metanol içinde çözünebilirken, etanol ve asetik asitte kısmen çözünmektedir. Lipid çözücülerde ise çözünmez (39, 43, 50).

C- Etki Mekanizması

STX, sinir ve kas hücre membranında seçici olarak sodyum kanallarına bağlanmaktadır. Potasyum ve kalsiyum kanallarını veya klorun akışını etkilemeksizin Na kanallarını bloke ederek impuls iletimini önler (40, 43). STX, sinir ve kas aksiyon potansiyel artışını engelleyen son derece güçlü bir nörotoksindir (43, 50). Etkisi doza bağlıdır. STX intoksikasyonu, solunum güçlüğüne, yüz felcine ve damar düz kaslarını doğrudan etkileyerek ve vazomotor sinirlerde uyarılmayı önleyerek hipotansiyona neden olur. Saksitoksinin kan basıncı üzerine etkisi doza bağlı olarak değişir (40, 46, 50).

Paralizi oluşturan kabuklu su ürünü toksinlerine duyarlılık bakımından türler arasında farklılık vardır. Memeliler içerisinde en duyarlı olan insandır. Temas yoluna göre STX'in LD_{50} oral alımda 10 µg/kg iken, inhalasyon ile temasta 2.0 µg/kg kadardır (5). Su ürünlerinin yenilebilir et kısmı için belirlenen tolerans limiti 80ìg / 100g'dır (43, 44).

STX öldürücü dozun altında veya düşük dozda (örneğin 1.5-2.0 pg/kg'dan az) alındığında kan basıncı ilk önce düşer, sonra yeniden yükselir. Daha sonra düzenli olarak yavaşça yeniden düşer. Yüksek dozlarda kan basıncının düşmesi daha hızlı olur. Bu etki toksinin damar düz kaslarını doğrudan etkilemesi ve vazomotor sinirlerin blokajı ile açıklanabilir. STX grubu toksinler, aynı zamanda kürar benzeri etki yapan azot bileşikleridir (39, 43, 50).

Yaş, cinsiyet, vücut büyüklüğü, metal iyonlarının varlığı intoksikasyonu etkileyen faktörlerdir. Arıtılmamış toksin arıtılmış toksinden daha etkilidir. Sodyum iyonu intoksikasyonu azaltırken, Ca^{+2}, Ba^{+2}, Sr^{+2} Mg^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Fe^{+2}, Fe^{+3} iyonları artırır. Toksite birimi olarak "fare ünite (FÜ)" kullanılır; 1FÜ = 0.18 pg saksitoksin dihidrokloriddir ve 20 g'lık bir fareyi 10-20 dk içerisinde öldüren toksin miktarıdır (43).

STX'in ilk izolasyonu ve karakterizasyonu askeri amaçlıdır. Ancak, günümüzde Na kanallarının işaretlenmesi, özelliklerinin saptanması ve çeşitli Na kanal bileşenlerinin izolasyon çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (49).

D- Klinik Tablo

Alınan toksin miktarına göre 5 dakika ile 2 saat içerisinde semptomlar görülür. Doz etki ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda 15 000 FÜ (2.7 mg saksitoksin) ile hafif parestezi, 20 000 FÜ (3.6 mg) ile ciddi solunum yetmezliği ve 20 000-40 000 FÜ (3.6-7.2mg) arasında ölüm gelişmektedir (39, 45, 50).

Literatürde aerosol yoluyla intoksikasyon olgusu bulunmamasına rağmen, deney hayvanlarında ani başlayan ve tedavi edilmezse dakikalar içerisinde solunum yetmezliği ile ölüm tablosu gelişmektedir. İlk belirtiler, birkaç dakika (genellikle 30 dk) sonra başlar ve toksin öncelikle sinir sisteminde lokalize olur (40, 44, 45). Daha sonra kulakta çınlama, dudaklarda, diş etlerinde, dil, yüz ve parmak uçlarında yanma, uyuşma ve hissizlik, baş dönmesi, uyku hali, boğazda ve deride kuruma ile seyreder (47, 48, 51). Orta ve şiddetli toksikasyonlarda, parestezi ekstremitelere yayılır, motor aktivitede azalma, konuşma ve anlama güçlüğü, ataksi, kranial sinir disfonksiyonu, disfaji ve görme bozukluğu görülür (46, 51). Paralizi, baş ağrısı, hafıza kaybı, yorgunluk, hipersalivasyon, taşikardi, şiddetli susama, anüri, myalji gibi diğer belirtiler de görülebilir (45, 47, 52). 2-12 saat süren terminal evre de solunum kaslarında paralizi ile ölüm gelişir (6).

Şiddetli olgularda eğer solunum desteği olmazsa solunum felcinden dolayı ölüm görülebilir (3, 6, 46, 47). Toksine maruz kalındıktan sonra 12

Tablo 4. Biyolojik silah olarak kullanılabilecek toksinlerin genel özellikleri

Biyolojik Ajan	**Botulinum toksini**	**Stafikokkal Enteretoksin B**	**Risin**	**T-2 Mikotoksin**	**Saksitoksin**
Olası yayılım yolu	• Aerosol • Sabotaj (gıda-su)	• Sabotaj (gıda-su) • Aerosol	• Aerosol • Sabotaj (gıda-su)	• Aerosol • Sabotaj	Kontamine deniz kabukluları. BSA; Aerosol ve enjeksiyon
İnsandan insana bulaşma	Bulaşmaz	Bulaşmaz	Bulaşmaz	Bulaşmaz	Bulaşmaz
İnkübasyon süresi	Değişken (saatler-günler)	2-12 saat	saatler-günler	2-4 saat	5-60 dakika
Hastalık süresi	24-72 saate Ex Letal değilse aylarca sürer	saatler	Oral yolla alındığında 10-12 günde Ex	Günler-aylar	2-12 saate Ex
Mortalite	Tedavisiz: %5-60 Tedavi ile <%5	<%1	Tedavisiz: %100	Orta	Solunum desteği olmaksızın çok yüksek
(Aerosol temas) Aşı/antitoksin	BoNT Antitoksin Toksoid ile proflaksi	Aşısı yok	Aşısı yok	Aşısı yok	Aşısı yok
Semptomlar	Kas güçsüzlüğü, pitosis, diplopi, sekresyonlarda azalma, flask paralizi	Ani, ateş, tireme, baş ağrısı, myalji, kuru öksürük,bulantı-kusma ve diyare	Güçsüzlük, ateş, öksürük, akciğer ödemi ve ARDS	**Deri:** ağrı, kaşınma, vezikül ve soyulma. **Solunum sistemi:** boğaz ağrısı, aksırık, öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi	Baş dömesi, ekstremitelerde seyirme, uyuşma, görme bozukluğu, hafıza kaybı, solunum sıkıntısı ve ölüm
Tedavi	Ventilasyon ile antitoksin	Analjezik, antitüssif, Ağır olgularda mekanik ventilasyon ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması	O_2 ,inflamasyonu azaltan ilaçlar ve kardiyak destek. PO temasta; toksinin GIS uzaklaştırılması, hidrasyon	Spesifik antidotu yok. Destekleyici-semptomatik tedav	Kusmanın indüklenmesi, mekanik ventilasyonu da iiçeren solunum desteği
BSA olarak potansiyeli	BSA olarak kullanım potansiyeli: DÜŞÜK. Oral yolla mortalitesi çok yüksektir, ancak aerosol.	BSA olarak kullanım potansiyeli: ORTA. Gıda-su kaynaklarına sabotaj şeklinde olabilir, ancak kullanılacak miktarı daha fazladır.	BSA olarak aerosol yolla kullanım potansiyeli: YÜKSEK. Geçmişte Suikast amaçlı kullanımları.	BSA olarak aerosol yolla kullanım potansiyeli: YÜKSEK. Geçmişte Laos, Kamboçya ve Afganistan'da kullanım.	BSA olarak kullanım potansiyeli: Orta.. Aerosol yolla yüksek toksisite.

saat içerisinde solunum desteği verilirse genellikle sürekli bir yan etki kalmaksızın tam iyileşme görülmektedir (39, 46, 47). Genel olarak toksin idrarla hızla atılır ve eğer toksikasyon şiddetli değilse 12-24 saat sonra semptomlarda düzelme başlar. Düşük dozlarla temas durumunda ise olgular subklinik olarak bir hafta içerisinde iyileşirler. Prognoz genel olarak iyidir ve mortalite oranı ortalama %5.9 (maksimum %44) kadardır (39, 46, 50, 51).

E- Tanı

Tanı ancak anamnez bilgileri ve klinik belirtilere göre konulabilir. Fakat sadece belirtilere bakılarak tanı koymak ve diğer toksikasyonlardan ayırmak oldukça zordur. Ayırıcı tanıda; botulizm, gastroenteritler, insektisit ve Fugu (tetrodotoxin) toksikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır (40, 43, 50). STX'i saptamaya yönelik her hangi bir hızlı tanı testi bulunmamaktadır. Gıda, su, mide içeriği ve çevresel örneklerde toksin varlığı ELISA ve fare biyoassay yöntemiyle gösterilebilir (49).

F- Tedavi

Toksinin herhangi bir antidotu bulunmadığından semptomatik tedavi uygulanmalıdır (3, 39, 46). Gastrik lavaj, emetik ve purgatif verilmesi ile IV sodyum bikarbonat uygulaması etkilidir. Solunum kasları etkilendiği için mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Toksin renal yolla atıldığı için diüretikler kullanılarak atılımı arttırılabilir (39, 40, 50, 51).

G- Korunma

STX'e karşı aşı bulunmamaktadır. Toksin güçlü alkali solusyonlar ile inaktive edilebilir (49).

Tablo 5. Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan toksinlerin laboratuvar tanısı için alınacak örnekler

Toksin	Yüz veya burun sürüntüsü	Kan kültürü	Smear	Akut ve nekahat serumları	Dışkı	İdrar	Diğer
Botulinum	+	-	-	-	-	-	Fare biyoassay için serum veya diğer vücut sıvıları
SEB	+	-	-	+	+	+	Akc, böbrek
Ricin	+	-	-	+	+	+	Dalak,akciğer böbrek
T-2 Mikotoksin	+	-	-	-	+	+	Serum,dışkı veya idrarda metebolitler
Saksitoksin	-	-	-	+	+	+	Gıda, idrar, gastrik içerik

Tablo 6. Biyolojik Toksinlerin laboratuvar tanısı (3-7, 50)

Toksin	Altın Standart	Antijen Saptama	İmmünoassay		PCR	Hayvan Deneyi
			IgM	IgG		
Botulinum	Fare nötralizasyonu/ standart mikrobiyoloji	X (A,B,E Toksin)			X	X
SEB Toksin	ELISA	X	X		*	X
Risin	ELISA	X	X	X	X	X
T-2 Mikotoksin	Mass spektrometre	X				
Saxitoksin	Biyoassay	X	(nötralizan antikorlar)			X

* toksin geninin saptanması
Std. Mikro./ seroloji – elektron mikroskopi dahil mevcut standart mikrobiyolojik teknikleri içermektedir.

SONUÇ

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan toksinlerin genel özellikleri, laboratuvar tanısına yönelik alınacak örnek türleri ve tanı yöntemleri Tablo 4, 5 ve 6'da toplu olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak; biyolojik silahlar ve biyoterörizm konusunda son yıllarda yaşanan gelişmeler sadece bakteriyel ve viral ajanların değil toksinlerin de potansiyel kullanım alanı olduğunu göstermektedir. Toksinlerin genetik mühendisliği ve teknolojik gelişmelere paralel olarak daha kolay üretilmesi, aşı ve antitoksin gibi korunma ve tedavi olanakları ile tanı kapasitelerinin sınırlı olması bu ajanların önemini arttırmaktadır. Bu nedenle biyoterörizm alanında ulusal hazırlık programları içinde toksinlerin de göz önüne alınması ve referans laboratuvarların tanısal kapasitelerinin buna göre düzenlenmesi daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Von Lubitz KJE Dag. Bioterrorism: Field Guide to Disease Identification and Initial Patient Management. Taylor & Francis 2005.
2. Kedlaya D. Botulinum Toxin: Overview. http://www.emedicine.com/pmr/topic216.htm. Erişim Tarihi: 26.12.2006
3. WHO guidance. Public health response to biological and chemical weapons. Annex 2: Toxins. 2004.
4. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. In: Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1997; 1(3): 603-76.
5. Biological Toxins. In: USAMRIID's Medical Management of Biological Causalties Handbook. Eds: Darling RG, Woods Jon B. 5th ed. Department of Defense 2004: 80-100.
6. White SM. Chemical and biological weapons. Implications for anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth. 2002; 89(2): 306-24.
7. Bigalke H, Rummel A. Medical aspects of toxin weapons. Toxicology 2005; 30; 214(3): 210-20.
8. Arnon SS,Schechter R, Inglesby TV et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. Medical and Public Health Management. JAMA. 2001; 285:1059-70.
9. Patocka J, Splino M. Botulinum Toxin: From Poison to Medicinal Agent. The ASA Newsletter 2002: 88.
10. Whitby M, Street AC, Ruff TA, Fenner F. Biological agents as weapons 1: smallpox and botulism. MJA 2002; 176 (9): 431-433.
11. Zalinskas RA. Iraq's biological weapons. The past as future?. JAMA1997; 278: 418–24.
12. Franz DR, Jahrling PB, McClain DJ et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. Clin Lab Med. 2001 Sep; 21(3): 435-73.
13. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle Nerve Suppl 1997; 6: 46-68.
14. Schmitt CK, KC Meysick, AD O'Brien. Bacterial Toxins: Friends or Foes?. Emerg Infect Dis 1999; 5(2): 224–34.
15. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A Clinical and Epidemiologic Review. Ann Intern Med. 1998; 129: 221-8.
16. Anynomous. Recognition of illness associated with the intentional release of biological agent. MMWR; 2001: 50: 893-7.
17. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of Staphyloccoccus aureus. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 16- 34.
18. Staphylococcal Enterotoxin B. In: sentinel laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism. American Society for Microbiology.Erişim tarihi: 05.01.2007.
19. Staphylococcus aureus. In Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook. U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition, January 1992.
20. Mollick JA, Cook RG, Rich RR. Class II MHC molecules are specific receptors for staphylococcus enterotoxin A. Science. 1989; 19; 244(4906): 817-20,
21. Fraser JD. High-affinity binding of staphylococcal enterotoxins A and B to HLA-DR. Nature 1989 May 18; 339 (6221): 221-3.
22. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB et al. Microbiological, Biological and Chemical Weapons of Warfare and Terrorism. Am J Med Sci 2002; 323: 326-340.

23. Rusnak JM, Kortepeter M, Ulrich R, Poli M, Boudreau E. Laboratory Exposures to Staphylococcal Enterotoxin B. Emerg Infect Dis 2004; 10(9):1544–9.
24. Mattix ME, RE Hunt, CL Wilhelmsen, Johnson AJ, WB Baze. Aerosolized staphylococcal enterotoxin B–induced pulmonary lesions in rhesus monkeys (Macaca mulatta). Toxicol Pathol 1995; 23(3): 262–8.
25. Lowell GH, RW Kaminski, S Grate et al. Intranasal and intramuscular proteosome–staphylococcal enterotoxin B (SEB) toxoid vaccines: Immunogenicity and efficacy against lethal SEB intoxication in mice. Infect Immun 1996; 64(5): 1706–13.
26. Casadevall A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons. Emerg Infect Dis 2002; 8: 833–41.
27. Lord JM, Roberts LM, Robertus JD. Ricin: structure, mode of action, and some current applications. FASEB J. 1994; 8: 201-8.
28. Doan LG. Ricin: mechanism of toxicity, clinical manifestations, and vaccine development. A review. J Toxicol Clin Toxicol. 2004; 42(2): 201-8.
29. Spivak L, Hendrickson RG. Ricin. Crit Care Clin 2005; 21(4): 815-24.
30. Kirby R. Ricin Toxin: A military History. CML Army Chem Rev 2004; 4: 2-4
31. http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/ricin/ricin.html.Erişim tarihi: 05.01.2007.
32. Audi J, Belson M,Patel M, Schier J,Osterloh J. Ricin poisoning: a comprehensive review. JAMA. 2005; 294 (18): 2342-51.
33. Henghold WB. Other biologic toxin bioweapons: ricin, staphylococcal enterotoxin B, and trichothecene mycotoxins. Dermatol Clin. 2004 Jul; 22(3): 257-62.
34. Steyn PS. Mycotoxins: general view, chemistry, structure. Toxicol Lett 1995; 82-83:843-851.
35. Locasto DA, Allswede MP, Stein TM. T-2 Mycotoxins. http://www.emedicine.com/emerg/topic890.htm. Erişim tarihi: 24.12.2006.
36. McGovern TW, Christopher GW. Biological warfare and its cutaneous manifestations. In: The Electronic Textbook of Dermatology [Textbook online] 2001; (http://telemedicine.org/BioWar/biologic.htm. Erişim tarihi: 25.12.2006).
37. http://www.iaqm.com/trichothecene.html. Erişim tarihi: 12.12.2006
38. Croft WA, Jastromski BM, Croft AL, Peters HA. Clinical confirmation of trichothecene mycotoxicosis in patient urine. J Environ Biol 2002; 23: 301-20.
39. Citterio B, Manzano M, Mifreni M, Comi G. Natural fish and shellfish poisons. Ann Microbiol Enzimol 1992; 42: 203-16.
40. Eastaugh J, Shepherd S. Infectious and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. Arch Intern Med 1989;149:1735-40.
41. What are dinofilagellates?.http:www.geo.ucalgaryca/~macrae/polinology/ dinofilagellates /dinofilagellates. html. Erişim tarihi: 06.03.2005.
42. Sakamoto S, Ogata T, Sato S, Kodama M, Takeuchi T. Causative organism of paralytic shellfish toxins other than toxic dinofilagellates. Marine – Ecology 1992; 89: 229-35.
43. Concon JM. Toxicology of Marine Foods. In: Food Toxicology. Marcel Dekker, INC.PP. 1988: 511- 42.
44. Aran N. Gıda Kaynaklı Mikrobiyel Toksinler. Gıda Sanayi 1993; 7(1): 31 - 46.
45. Sakamoto Y, Lokey R, Krzanovski J. Shellfish and fish poisoning related to the toxic dinofilagellates. South Med J 1987; 80: 860-70.
46. Rheinstein PH, Klontz KL. Shellfish–Borne İllnesses. Am Fam Phy 1993; 47: 1837 - 40.
47. Hughes JM, Merson MH. Fish and shellfish poisoning. N Engl J Med 1976; 295: 1117-20.
48. Noble RC. Death on the half – shell: The health hazards of eating shellfish. Perspect Biol Med. 1990; 33: 3.
49. Molecule of The Month: SAXITOXIN. http:www.chm.bris.ac.uk/motm/stx/saxi.htm. Erişim tarihi: 06.01.2007.
50. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. Elsevier Science Publishers Company Inc. USA. 1988
51. Epidemiologic Notes and Reports Paralytic Shellfish Poisoning -- Massachusetts and Alaska, 1990. MMWR March 15, 1991; 40(10); 157-61.
52. Ralonde R. Paralytic Shellfish Poisoning: The Alaska Problem. Alaska's Marine Resources 1996; 8(2): 8-18.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 107 - 114
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOLOJİK VE KİMYASAL TERÖR TEHDİDİNDE TOPLUM SAĞLIĞI CEVABININ PLANLANMASI*

Metin DEMİR[1] Mustafa ÖZER[1] Mehmet ÇETİN[1]

ÖZET

Ulusal ve yerel sağlık otoritelerin çoğu biyolojik ve kimyasal terör saldırısına karşı cevap oluşturabilecek bir plandan yoksundur. Ayrıca toplum sağlığı faaliyetleri de, acil yanıt oluşturulmasından sorumlu yetkili kurumlarla entegre olmamıştır ve bu durum sorunu daha da kötüleştirmektedir. Acil bir durumda en uygun hareket tarzını belirlemenin en kötü zamanı acil durum sırasındadır. Bundan dolayı sağlık kurumlarının, ihtiyaç ortaya çıkmadan önce, kendilerine ait sorumluluk ve rollerini tam olarak belirlemeleri ve bir cevap sistemi geliştirmeleri gerekmektedir. Bu cevap sisteminin hazırlık süreci, mevcut sürveyans sisteminin genişletilmesinden, uygulanabilir bir acil durum eylem planı oluşturulması ve geliştirilmesine kadar devam eden bir süreci kapsamaktadır. Açık veya gizli herhangi bir terör saldırısında toplumun hastalık ve yaralanmalardan korunması konusunda hizmet verecek toplum sağlığı kurumlarının, bir takım özellikli görevleri vardır. Bu derlemede terör tehdidine cevap verebilecek toplum sağlığı sistemin kapasitesinin güçlendirilmesi ve toplumu bir terör saldırısının tehlikelerinden koruyabilecek taslak bir planlama kılavuzu oluşturulması ve bu kılavuzun uygulama basamakları belirtilmeye çalışılmıştır. Bu planlama kılavuzu temel olarak ulusal düzeyde görev yapan halk sağlığı uzmanlarına yönelik hazırlanmışsa da, her seviyedeki sağlık personeli için uygun bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Toplum sağlığı cevabı, terörizm

PLANNING OF PUBLIC HEALTH RESPONSE TO BIOLOGICAL AND CHEMICAL TERRORISM THREATS

SUMMARY

Most of the national and local health authorities have no plan that could be a respond against biological and chemical terrorist attacks. Moreover, public health activities are not well integrated with relevant state agencies, which are responsible for responding to emergencies of all types, that worsens the situtation. The worst time to determine the appropriate actions in response to an emergency situation is during the emergency. Thus, it is critical that health department officials clarify the preparedness roles and responsibilities of their departments and identify likely response activities before they are needed. Preparedness process encompasses various activities which define and enhance the response system and expand existing surveillance systems to develop and maintain a viable emergency operation procedure. In the event of a terrorist incident, particularly covert terrorist attacks, the public health community will have a special role in preventing diseases and injuries. As with infectious diseases, early detection of a terrorist attack and control of its consequences depend on a strong and flexible public health system and on the vigilance of health-care workers throughout the nation who may be the first to observe and report unusual diseases or injuries. In this study, we describe an draft planning guidance, which outlines steps for strengthening the capacity of the public health system to respond and protect the nation against the dangers of a terrorism incident. Although this planning guidance focuses on the biological and chemical terrorism preparedness efforts of state-level health department personnel, it can be used as a planning tool by anyone in the response community.

Key Words: Public health response, terrorism

* 8-9 Kasım 2005, II.Ulusal NBC Sempozyumunda sunulmuştur.

[1]GATA Askeri Sağlık Hizmetleri AD.
Yazışma Adresi: Tbp.Yzb.Metin DEMİR, GATA Askeri Sağlık Hizmetleri AD. 06018, Etlik-Ankara
Tel: +90 312 304 60 06 e-posta: mdemir@gata.edu.tr

GİRİŞ

Biyolojik ve kimyasal terör saldırıları gerçekleşmesi nadir olsa da etkileyebilecekleri insan sayısı ve sebeb olabilecekleri kitlesel ölümler nedeniyle dikkate alınması gereken önemli tehlikelerdir. Ülkeler, çok sayıda insanı yaralama ve öldürme maksadıyla gerçekleştirilebilecek biyolojik veya kimyasal bir saldırı karşısında bir toplum sağlığı cevabı geliştirmeye ihtiyaç duymaktadırlar. Bu ihtiyacın gerekliliğine İran ve Irak Savaşı sırasında zehirli gazların kullanılması, ABD'deki anthrax vakaları ve Tokyo Metrosu'nda kullanılan sarin gazı saldırısı örnek olarak verilebilir. Tokyo Metrosu'ndaki maksatlı sarin gazı salınması, önceden olanaksız gözüken durumlara karşı nasıl bir hazırlık ihtiyacı bulunduğunu açıkca ortaya koymuştur (1, 2).

Dünya Ticaret Merkezi ve Oklahoma City olayları da terörün sadece bombalamadan ibaret olmadığını göstermiş ve toplumların bu konuda ne kadar büyük bir tehlike altında bulunduklarının altını çizmiştir (1).

Dünya genelindeki bu tür olaylar, ülkedeki sağlık kurumlarının terör karşısında cevap yeteneklerini sorgulamasına neden olmuştur. Sağlık kurumları, hastalık sürveyansı ve yönetimi gibi geleneksel görevleri haricinde masum bir toplum da ortaya çıkabilecek biyolojik ve kimyasal tehdit karşısında görev ve sorumluluklarını tanımlama endişesine kapılmışlardır (1, 3). Örneğin; 7 Kasım 2001 tarihinde Ottawa'da gerçekleştirilen G7 Birliği Sağlık Bakanları Toplantısında, uluslararası seviyedeki bir krizle mücadele maksadı ile global eylem planı oluşturulmuş ve bu planı uygulamak için global sağlık güvenliği eylem grubu kurulmuştur. Söz konusu eylem planı hazırlık; yanıt planlarının, bilgi ve tecrübelerinin paylaşılması; laboratuvarlar arası ortak çalışmalar, risk iletişimi/yönetimi metotları ve eylem için karşılıklı yardımlaşmanın geliştirilmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimini öngörmektedir.

19 Ekim 2001 tarihinde Avrupa Konseyi'nde de devlet başkanları bir deklarasyon yayınlayarak tehlikenin boyutuna dikkat çekmiş ve oluşturulması gereken işbirliği çerçevesini belirlemeye çalışmışlardır. Bu toplantıda özellikle ilk yanıt verici konumunda olan toplum sağlığı kurumlarının bir plan dahilinde cevap oluşturmasının önemi üzerinde durulmuştur (4, 5, 6).

Bu derlemede; cevap verecek toplum sağlığı sisteminin kapasitesinin güçlendirilmesini sağlayacak ve toplumu bir terör saldırısının tehlikelerinden koruyacak planlama aktivitesi ve uygulama basamakları incelenmeye çalışılmıştır.

TOPLUM SAĞLIĞI CEVABI PLANLAMASININ ÖNEMİ

Yetkililer biyolojik veya kimyasal bir saldırıya karşı abartılı önlemler ve yeni stratejiler geliştirmek yerine, var olan acil yanıt kaynaklarını ve sistemlerini azami şekilde kullanmayı ve toplum sağlığı ile ilgili diğer planların adapte edilmesini göz önünde bulundurmalıdırlar. Bu tür saldırıların kendilerine has birçok özelliği olmasına rağmen, genellikle tamamen yeni ve bağımsız bir yanıt sistemine ihtiyaç duyulmamaktadır. İyi düzenlenmiş bir toplum sağlığı ve acil durum cevabı sınırlı bir biyolojik ve kimyasal saldırı için yeterli kabiliyettedir ve olayların yatıştırılması için gereken hareketleri gayet açık bir şekilde tanımlar. Kimyasal bir saldırı çok tehlikeli bir materyalin kazasıyla, biyolojik saldırı ise tehlikeli bir salgınla büyük benzerlik göstermektedir. Tehlikeli madde kazası veya salgın için var olan ve ayrıntılı hazırlanmış bir hareket planı, biyolojik ve kimyasal saldırılar için hazırlanacak bir toplum sağlığı yanıt planı için de temel dayanak olacaktır (7).

Sivil topluma yönelik enfektif veya toksik bir ajanla saldırı durumunda tehlikeye yönelik ilk cevap dünyanın birçok yerinde yerel otoritenin sorumluluğundadır. Yerel otorite bir yandan bu tür tehditleri ele alma konusunda en uygun konumda iken, diğer yandan da olayların yanlış değerlendirilmesi veya ele alınması durumunda sorumlu olacak kademe konumundadır. Günümüzde ulusal ve uluslararası kaynaklar çok değerli olduğu için, yerel yetkililer hadise vuku bulmadan önce cevap sistemi ve planının yürürlükte olduğundan emin olmalıdırlar (8, 9).

Yerel toplum sağlığı yanıtının bir takım dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar arasında merkezi yanıt süresini uzatacağı, sadece bu tür saldırılar için oluşturulmuş ekiplerin seyrek kullanımı nedeniyle yeteneklerinin körelebileceği, bir bölgeye konuşlandırılmış bir cevap ekibinin tüm bölgeyi kontrol altında tutması ve kısa sürede olay yerinde bulunmasının mümkün olamayacağı sayılabilir. Bu nedenle hazırlık ve cevap oluşturma aşamasında yerel toplum sağlığı ve acil durum ekiplerinin ulusal kurumlarla sıkı bir koordinasyon ve dirsek teması içerisinde kullanılması hadisenin erken safhasının yönetimi için hayati öneme sahiptir (10).

Biyolojik ve kimyasal bir saldırıya yanıt, ancak hazırlık ve yanıt sisteminin gücüyle mümkün olabilecektir. Teröre karşı toplum sağlığı cevabı oluşturma planı, toplum sağlığı sisteminin cevap oluşturma kapasitesinin güçlendirilmesi ve ulusu bir terör saldırısının tehlikelerinden korumak için alınması gereken tedbirleri kapsamaktadır. Bu plan içerisinde yer alan hazırlık programı sadece terör olaylarına karşı değil, her türlü acil duruma karşı toplum sağlığı kurumlarının cevap yeteneklerinin güçlendirilmesi ve efektif bir yanıt için gerekli yeteneklerin saptanması için tasarlanmıştır. Her ne kadar bu plan içerisinde toplum sağlığı üzerinde odaklanılmışsa da terörle ilgili planlamada sadece toplum sağlığı kurumları göz önünde bulundurulmamalı, aksine cevaba katılacak tüm kurumların rol ve sorumlulukları üzerinde de durulmalıdır (1, 2).

Ülkeler alan, nüfus, riskler, ihtiyaçlar ve kabiliyetler açısından farklılıklar gösterdiği için teröre hazırlık ve yanıt çabaları da kaçınılmaz olarak farklı olmak zorundadır. Konu edilen planla ilgili hususlar herhangi bir ülkeye veya kuruma kolaylıkla adapte edilebilecek hazırlık ve yanıt çabalarıyla ilgilidir. Yetkili sağlık kurumları buradaki hususları göz önünde bulundurmalı ve muhtemel bir biyolojik ajan veya tehlikeli bir kimyasal madde saldırısında, karşılaşılabilecek sağlık ve tıbbi etkileri tanımlayabilecek, toplum sağlığına etkilerini hesaplayabilecek ve etkin bir yanıt oluşturabilecek yetenekte olmalıdır (1, 2).

TOPLUM SAGLIGI CEVABI PLANLAMASININ AMAÇLARI

Birçok ulusal ve bölgesel sağlık kurumu biyolojik ve kimyasal terör saldırısı karşısında bir cevap oluşturabilecek plandan yoksundur. Ayrıca acil durumlara cevap vermekten sorumlu ulusal kurumlarla da gerektiği ölçüde entegre değildir. Bu gözlemler ışığında planlamanın amaçları:

1. Terör saldırısına hazırlık ve cevap çabaları içerisinde toplum sağlığı sisteminin rolünün altını çizmek,

2. Kaynak, kabiliyet ve ihtiyaçlarla tutarlı ve gerçekçi bir terör yanıt planı oluşturmak,

3. Toplum sağlığı hazırlık programı için elzem olan ana ihtiyaçları tespit yeteneğini geliştirmek,

4. Sağlık kurumları ve sağlığı koruma alanında görev alan diğer kurumlar arasında iletişim ağı oluşturmak,

5. Ulusal kurumların terör yanıt planı çabalarında yerel sağlık kurumlarının desteklenmesini sağlamak,

6. Biyolojik ve kimyasal bir saldırıda yetkili kurumların mevcut ulusal kaynakların farkına varma, ulaşma ve kullanma kapasitelerini geliştirmektedir (1, 11, 12).

TOPLUM SAĞLIĞI CEVABI PLANLAMASINDA GENEL HAZIRLIKLAR

Acil bir durumda en uygun hareket tarzını belirlemenin en kötü zamanı acil durum sırasındadır. Bundan dolayı, sağlık kurumları ihtiyaç ortaya çıkmadan önce kendilerine ait sorumluluk ve rolleri tam olarak belirlemeli ve açık bir şekilde tanımlamalıdır.

Hazırlık süreci; mevcut sürveyans sisteminin genişletilmesinden, uygulanabilir bir acil durum eylem planı oluşturulmasına kadar olan bir süreci kapsayacak tarzda cevap sistemi geliştirilmesini ve tanımlanmasını içermektedir (13, 14).

Standart bir uygulama planı içerisinde yer alsın ya da almasın, sağlık kurumlarının gündelik olarak gerçekleştirdiği rutin prosedürler, halihazırda sürdürülüyor olarak kabul edilir. Ancak bir acil durum planı, bundan farklı olarak,

acil bir durum için gerekli görev, sorumluluk ve protokolleri de saptar. Bu plan tek veya özel bir durum için tasarlanmıştır. Acil durum planı, ancak planlayıcıların acil durum koşullarının içeriğini tutarlı bir şekilde anladıkları zaman kaleme alınmalıdır (1, 15).

Biyolojik, kimyasal ya da radyolojik bir ajana bağlı terör saldırılarına toplum sağlığı kurumlarının etkili bir cevap oluşturması için gerekli 10 adım aşağıda sıralanmıştır:

1. Etkeni hızlı bir şekilde tespit ve tanımlama için sağlık durumunu kesintisiz takip edebilecek bir gözlem sistemi (olay öncesi toplumun sağlık profili, önemli ve gerekli istatistikler, toplumun temel sağlık durumu verileri gibi),

2. Enfeksiyon hastalıklarını, çevre sağlığı problemlerini ve toplum sağlığını tehdit edebilecek tehlikelerin tespit ve tanımlanmasını sağlayacak imkan ve kabiliyetler (etkili bir epidemiyolojik sürveyans sistemi, kısıtlı bir zaman süreci içerisinde tanı koydurabilecek laboratuvar desteği gibi),

3. Toplumu spesifik sağlık konularında bilgilendirme, eğitme ve yetkilendirme kabiliyeti (hızlı ve etkili bir yanıt için tıbbi iletişim etkinliği),

4. Ulusal/yerel kurum ve kaynakları gerektiğinde ortak bir platformda harekete geçirerek hızlı bir tehdit tanımlaması ve sağlık sorunlarının çözümünü sağlayacak kabiliyet,

5. Şahıs ve kurumların sağlık hizmeti gayretlerini destekleyecek pratik, gerçekçi ve etkili yönerge, yönetmelik ve planlar geliştirme yeteneği,

6. Toplum sağlığını koruma ve güvenliği sağlama konusunda kanun ve tüzükleri düzenleme ve güçlendirme kabiliyeti,

7. İnsanları gerekli sağlık hizmeti sağlayan kurumlara yönlendirme yeteneği,

8. Kısa sürede ve etkili bir şekilde tepki verebilecek nitelikli ve eğitimli toplum, bireylerin sağlığını koruyabilecek insan gücü temin etme yeteneği (tüm toplum sağlığı koruyucularını pratik ve teorik olarak etkili bir cevap oluşturmak için eğitmek),

9. Cevap verecek personel veya toplum tabanlı sağlık hizmeti sunucularının etkinliğini, ulaşılabilirliğini ve kalitesini değerlendirebilme yeteneği (toplum sağlığı programlarının düzenli bir şekilde değerlendirilmesi ve denetlenmesi gibi),

10. Ortaya çıkabilecek sağlık sorunları ile baş edebilecek yeni anlayış ve yenilikçi çözümler için yapılan araştırmaların bir parçası olma kabiliyeti (akademik kurumlar ile bağlantıda olmak ve epidemiyolojik ve tıbbi araştırma ve analizleri yapabilme) (1, 16, 17).

TOPLUM SAĞLIĞI CEVABI PLANLAMASININ TEMEL UNSURLARI

Herhangi bir terör olayı varlığında, özellikle de gizlenmiş bir terör saldırısında, toplum sağlığı kurumlarının hastalık ve yaralanmaların önlenmesi konusunda özellikli görevleri vardır: Enfeksiyöz hastalıkların ortaya çıkarılması, biyolojik veya kimyasal bir terör saldırısının önceden belirlenmesi, güçlü ve esnek ulusal veya yerel toplum sağlığı cevap sistemiyle etkilerin kontrol altında tutulması, ilk bildirimi yapacak sağlık çalışanlarının olağan dışı yaralanma ve hastalıkları fark edebilecek dikkatte olması gibi (10).

Toplum sağlığı çalışanları, kurumlarının akut veya tehdit edici bir terör olayına etkin bir cevap hazırlayabilmek maksadıyla aşağıdaki yeteneklere sahip olmalıdırlar:

1. Topluluk içerisinde meydana gelebilecek olayları tanımlayabilme,

2. Acil aktiviteleri önceden planlayarak akut veya tehdit edici bir terör olayı karşısında tatmin edici bir sonuç için koordineli cevap oluşturma,

3. Etkili bir cevap için gerekli ihtiyaçları saptama,

4. Bir tehdidin doğasını ve tipini tanımlayabilme,

5. Hazırlanmış ve planlanmış bir cevabı süratle ve etkin bir şekilde hayata geçirme,

6. Olayın gerçekleşmesinden sonra iyileşme prosedürlerini uygulayabilme (1, 11, 18).

A- Acil Durum Yönetimi

Bu konu, olay yerinde gerçekleştirilen acil yanıt aktivitelerinin yönetimsel yapısını tanımlar. Başka bir deyişle sağlık kurumlarının olay yerindeki aktivitelerini daha iyi koordine edebilmelerini kapsar. Herhangi bir olay aktivitesinin küçük ya da büyük olmasına bakılmaksızın komuta kontrol sistemi vasıtasıyla yönetilir.

Ülkemizde bu komuta kontrol sistemi, genellikle ulusal ya da bölgesel düzeyde oluşturulan kriz masaları ile yönetilir. Kriz masaları yoluyla ulusal, bölgesel ya da kişisel kaynaklar bütünleştirilerek olayların kriz komuta yönetimi prensipleri içerisinde tek bir elden yönetimi sağlanır.

Ulusal ve bölgesel sağlık kurumları yöneticilerinin bu komuta kontrol sisteminin çalışmaları hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Özellikle olay yerinde sağlık kurumlarından teknik destek istenmesi, komuta kontrol sistemi içerisindeki en yetkili otoriteye uygun yolla toplum sağlığıyla ilgili gerekli bilgilerin sunulması, olay yerinde veya dışında sağlık kurumları yöneticileri, kurumları vasıtasıyla hastaların takibinin yapılması ve toplum sağlığıyla ilgili konuların yönetimi gibi hususların koordinasyonunun sağlanması için sağlık yöneticileri acil durum yönetim yapısını bilmek zorundadır (1, 19, 20).

Komuta kontrol sistemi; komuta fonksiyonu ve ikinci derecedeki dört fonksiyon etrafında inşa edilmiştir. Bunlar planlama, operasyon, lojistik ve finans hususlarıdır. Sistem; komuta fonksiyonu ile ilgili tüm görevleri yapan tek bir kişiden, her bir görevin yerine getirilmesinden sorumlu yüzlerce kişiye doğru genişleme gösteren bir yapıya sahiptir. Cevap aktivitesi içerisinde yer alan her kişi ve kaynak bu dört fonksiyondan biriyle görevlendirilmiştir (1, 21).

B- Genel Sağlık Sürveyansı ve Epidemiyolojik Araştırma

İyi tasarlanmış bir sürveyans ve epidemiyolojik kapasite; bir terör olayının sağlık kurumları tarafından tespit, değerlendirme ve etkin bir yanıt oluşturma gücünün temelini oluşturmaktadır. Bu kapasite sadece olayın başlangıç aşamasındaki müdahaleyi kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda bu olayın etkilerinin izlenmesi ve toplum sağlığı cevabının değerlendirmesinde de çok önemli bir rol oynar.

Akut veya sinsi bir biyolojik veya kimyasal saldırının tespit edilmesi durumunda birçok kaynaktan gelen bilgilerin toplanmasına ve değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Etkili bir toplum sağlığı yanıtı birçok ulusal, yerel ve özel sağlık kurumunun (klinisyenler, laboratuvarlar, zehirlenme merkezleri, acil servisler vb.) arasındaki uygun ve zamanında yapılacak iletişim kabiliyetine bağlıdır. Doğru ve zamanında gelecek vaka raporları, uzmanların olayları değerlendirmesinde en değerli kaynaktır. Epidemiyolojik bilirkişi yaklaşımı, olayın doğal bir fenomen mi, kazayla mı yoksa maksatlı mı olduğunun anlaşılması açısından son derece önemlidir. Bu yaklaşım ayrıca maruziyetin muhtemel yeri ve zamanı, etkene maruz kalmış toplumun büyüklüğü ve yeri, sonradan ortaya çıkabilecek maruziyet ihtimali veya enfeksiyon ajanlarının ikincil bulaşma ihtimali, profilaksiye ihtiyaç olup olmadığı ve bu profilaksinin kimlere uygulanacağı gibi konuların tespiti için de gereklidir. Doğru ve zamanında gelen bilgi ve analizler, bu bilgilere ihtiyaç duyanlara etkin ve hızlı bir şekilde iletilebilmelidir (1, 15, 22).

C- Planlama İçin İhtiyaç Duyulanlar

1. Personel ve Eğitim: Etkili bir epidemiyolojik çalışma ve sürveyans planlaması, daha önce planlama süreci içerisine katılmış veya yönetmiş bir koordinatörün tayin edilmesi ile başlamalıdır. Sistem ne kadar mükemmel tasarlanmış olursa olsun, yeterli sayıda ve uygunlukta personel ile desteklenmediği takdirde etkinliğini yitirecektir. Bu nedenle sistemin başarısını arttırmak için; ulusal kurumlar, muhtemel tehditlerde rol alacak yerel ve özel toplum sağlığı kurumlarını sağlık sürveyansı, toplum sağlığı ihtiyaçları, epidemiyoloji, salgın araştırmaları ve sağlık çalışanlarının güvenliğini de kapsayacak konularda eğitmelidir (10, 23).

2. Yerel Otoritenin Genişletilmesi: Sağlık kurumları genelde olağan dışı hastalıkların araştırılması ve rapor edilmesi hususunda yerel otoritelere bağlıdırlar. Yerel olan bu raporlama sisteminin genişletilerek ulusal boyuta taşınması, olayların değerlendirilmesi ve yanıt oluşturulması için son derece önemlidir (1, 8).

3. Koordinasyon: Planlama sürecinde geliştirilmiş sürveyans ve epidemiyoloji protokolü uygun toplum sağlık kurumları arasında etkin bir koordinasyona ihtiyaç duyar. Bu kurumlar; hastaneler, sağlık ocakları, klinisyenler, hayvan sağlığı yetkilileri, eczacılık birimleri ve yetkilileri, acil servisler, itfaiye ve kolluk kuvvetleri gibi birçok ulusal, yerel ve özel sağlık kurumlarını kapsamaktadır.

Planda, hangi olayların inceleneceği ve nasıl incelenmesi gerektiğini gösteren algoritmalar bulunmalı; aynı zamanda acil bir durumda kiminle temasa geçilmesi gerektiği, acil kaynak ve kilit personele ait rehberleri de içermelidir. Planda, son olarak toplanmış ve değerlendirilmiş bilgilerin gerekli faaliyetler için, kime ve hangi yolla iletilmesi gerektiği de açıklanmalıdır (1).

Kurum ve organizasyonlar arasında koordinasyon aşağıdaki aktiviteler sayesinde geliştirilebilir:

- Temas ve iletişim noktaları tanımlanmalı ve tanımlanmış bu noktaların kritik personele bildirilmesi sağlanmalı,
- Toplum sağlığı çalışanları, sürveyans hastalıkların bildirilmesi, epidemiyoloji ve acil durum cevabı konularında eğitilmeli,
- Bahse konu tüm kurum ve organizasyonlar arasında anılan eğitim konularında işbirliği ve ortak hareket imkanı sağlanmalı,
- Bu maksatla hizmet içi eğitim ve tatbikatlar yapılmalı ve genişletilmeli,
- Ortak sürveyans projeleri geliştirilmeli ve uygulanmalıdır (1).

4. İletişim Kapasitesinin Arttırılması: Hala gerçekleştirilmemişse uygun bir şekilde düzenlenmiş hastalık raporları için 24 saatte bilgi akışını sağlayan bir iletişim kanalı oluşturulmalı; bu kanal aynı zamanda kilit personeli de süratle bilgilendirme yeteneğinde olmalıdır (1, 23).

Birçok terör olayı yüksek kademedeki kişiler tarafından tespit edilemez. Olay daha çok muayene yapan tabip, laboratuvar teknisyeni, veteriner, verileri veri tabanına girmekte sorumlu teknisyen veya olağan dışı durumu fark eden kimseler tarafından tespit edilir. Bu nedenle her seviyedeki insanların eğitimi olayların süratle saptanması için hayati öneme sahiptir (1).

Bu konuda önemli olan, hazırlık aşamasında olağanüstü yeni yapılanmaların kurulması yerine, var olan yapıların geliştirilmesi ve kullanılmasıdır. Toplum sağlığı yanıtının rutin sürveyans ve epidemiyolojik sistemler içine adapte edilmesi, var olan sistemin yaşatılması açısından çok önemlidir.

5. Yönetimin Planlanması: Etkili bir yönetim için planda aşağıdaki hususlara değinilmelidir (1, 15, 24):

- **Acil durum yönetimi:** Sağlık kurum ve yetkililerinin operasyonları nereden yönetecekleri ve bu yerlerin özellikleri bulunmalı,
- **Harekete geçme koşulları:** Acil durum aktiviteleri ve tetiklemesi gerekenler tanımlanmalı ve bu konudaki sorumlular belirtilmeli,
- **Kurumlar arası koordinasyon:** Ulusal ve yerel kurumlar arası bağlantılar ve koordinasyon sistemleri tanımlanmalı,
- **İletişim:** Sağlık kurumlarının yanıt sisteminde yer alan personeli ve ortak faaliyet içerisinde yer alan diğer kurum ve kuruluşlar arasında yeterli ve etkin bir iletişim ağı tesis edilmiş olmalı,
- **İletişimin denetlenmesi:** Acil bir durumda kullanılacak olan ve alternatif olarak belirlenen iletişim kanallarının denetlenmesi bir periyoda bağlanmalıdır (1, 15, 24).

6. Bilgi Paylaşımı: Etkili bir plan için son derece önemli olan bilgi paylaşımı konusunda aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- **Olayların değerlendirilmesi:** Planda, toplum sağlığı için tehdit oluşturabilecek hususları değerlendirecek kişiler ve alternatifleri başlıklar halinde belirtilmelidir. Ayrıca bu değerlendirme için kullanılacak verilerin nasıl toplanacağı ve

sonuçlarının nasıl ve kimlere dağıtılması gerektiği de vurgulanmalıdır.

• **Tebliğ yetkisi:** Plan, kurumlar arası bilgi paylaşımı, medya ile bilgi paylaşımı ve tebliğleri, toplum ile bilgi paylaşımı ve tebliğleri gibi hususları değerlendirecek kişileri ve alternatiflerini başlıklar halinde belirtmelidir.

• **Bilgi paylaşımı prosedürleri:** Planda, toplum sağlığı yetkililerince, terör saldırısıyla karşı karşıya kalındığı bilgisinin ne zaman ve nasılbildirileceği hususu da ayrıntılı bir şeklide anlatılmalıdır.

• **Toplumun uyarılması:** Planda, terör saldırısıyla karşı karşıya kalındığının topluma ne zaman ve nasıl bildirileceği hususu da ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır (1, 15, 24).

7. Diğer Hususlar: Planlama aşamasında aşağıdaki konular da ihmal edilmemelidir:

• **Özellik arz eden toplumsal uygulamalar:** Plan, özellik arz eden bazı toplum kesimlerinin lokalizasyonu ve tahliye şekillerini tanımlamalıdır (mahkum, hastanede bulunan hastalar, bakım evlerinde yer alan kişiler, çocuk yuva ve yetiştirme yurtlarında yaşayan çocuklar, okullardaki öğrenciler vb.) (1).

• **Mental sağlık:** Acil durumlar, hem kurbanlar hem de yardım sağlayan kişiler üzerine hayli ağır bir stres yüklemektedir. Plan, mental sağlık ile ilgili hususlara da değinmeli ve nelerin yapılması gerektiğini açıklamalıdır (1).

• **Kitlesel ölüm ve yaralanmalar:** Plan, yüksek sayıda yaralı ve ölü ile karşılaşılması durumunda sağlık kurumlarınca neler yapılması gerektiğini anlatan prosedürler içermelidir (1).

• **Ulusal ilaç stoku:** Plan, ulusal bir ilaç stok programı ve acil durumlarda stoklanmış bu ilaç ve aşıların nasıl dağıtılacağı ve hatta kimlere, nerede nasıl uygulanacağını ayrıntılı bir şekilde anlatmalıdır (1).

• **Çalışanların korunması:** Acil bir duruma müdahalede en önemli olaylardan birisi de yardım sağlayanların kurban gitmemesidir. Yaralılarla ilgilenen ve yardım sağlayan kişilerin yeterli şekilde korunduğundan emin olunmalıdır (1).

• **Kitlesel koruma:** Sağlık kurumlarının yüksek sayıda ölü ve yaralılarla ilgilenmesi kaçınılmazdır. Ancak bu kurumların yerinden edilmiş ve tehdide açık toplumun korunması için ne gibi tedbirler alması gerektiği de planda belirtilmelidir (1).

Sonuç olarak, herhangi bir kimyasal ve biolojik saldırı durumunda etkili bir toplum sağlığı yanıtı oluşturulması, ancak etkili bir planlama yapılmışsa mümkündür. Coğrafi olarak riskli bir bölgede bulunan ülkemizde de bu tür bir sorunla karşılaşmadan önce hazırlık yapılması gerekmektedir. Mevcut sürveyans ve sağlık sistemiyle entegre olacak, iyi çalışan bir sistem kurulması halinde biyolojik ve kimyasal terör karşısında daha sağlıklı ve çabuk yanıt vermek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. CDC, The Public Health Response to Biological and Chemical Terrorism; Interim Planning Guidance for State Public Health Officials, 2001.

2. Anonymous, Yolo Operational Area. Standard Multi-Hazard Mitigation Plan, 2004.

3. Poulin TE. Building an Effective Response Tips for Integrating Public Health Into Emergency Response. IAEM Bulletin, 2006; 23 (6): 8-10.

4. Communication from the Commission to the Council and The European Parliament; On Cooperation in the European Union on Preparedness and Response to Biological and Chemical Agent Attacks (Health Security). Commission to the Council and the European Parliament Report, Luxembourg, December 2001.

5. Commission of the European Communities, on Cooperation in the European Union on Preparedness and Response to Biological and Chemical Agent Attacks. Commission to the Council and the European Parliament Report; June, 2003.
6. Council of the European Union, Adoption of the Programme to Improve Cooperation in the European Union for Preventing and Limiting the Consequences of Chemical, Biological, Radiological or Nuclear Terrorist Threats. Commission to the Council and the European Parliament Report; November, 2002.
7. Public Health Response to Biological and Chemical Weapons-WHO Guidance. Second edition of Health aspects of chemical and biological weapons: report of a WHO Group of Consultants; Geneva, World Health Organization, 2004: 53-98.
8. WHO, Strengthening National Health Preparedness and Response for Chemical and Biological Weapons Threats. Meeting Report, Rome, Italy: World Health Organization; March, 2002.
9. WHO Guidance, Public Health Response to Biological and Chemical Weapons, 2004.
10. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup, MMWR, 2000; 49: 1-24.
11. Why a Plan? http://www.co.eldorado.ca.us/publichealthpreparedness/Bioterrorism Planning. html, 2006.
12. Davis LM, Blanchard JC. Are Local Health Responders Ready for Biological and Chemical Terrorism? Rand Issue Paper, 2002; 221: 1-8.
13. Emergency Preparedness, Communities and Local Health, http://www.cadh.org/CADH Resources/Emergency PreparednessPrimer/tabid/62/Default.aspx, 2006.
14. Manning FJ, Goldfrank L. Preparing for Terrorism: Tools for Evaluating the Metropolitan Medical Response System Program. First Edition. Washington: The National Academy Pres, 2002: 91-99.
15. Managing the Emergency Consequences of Terrorist Incidents. FEMA Interim Planning Guide for State and Local Governments; July, 2002.
16. Berkowitz B. Public Health Nursing Practice: Aftermath of September 11, 2001 Online Journal of Issues in Nursing, 2002; 7 (3): 40-51.
17. Fraser, MR, Scott FV. Elements of effective bioterrorism preparedness: A planning primer for local public health agencies. NACCHO (National Association of County and City Health Officials) Documents, 2001: 1-27.
18. Complete Washington State Implementation Plan, Public Health Emergency Preparedness and Response for Terrorism, CDC and HRSA Applications for Funding, Washington State Department of Health, 2003.
19. Fact Sheet, Emergency Management and Public Health, Massachusetts Department of Public Health, 2002.
20. The Incident Command System, FEMA, 501-8, NIMS Basic; March, 2006.
21. The Incident Command System: Basic Functional Structure, FEMA, 501-8, NIMS Basic, Appendix A; March, 2006.
22. CDC, Emergency Preparedness & Response, Surveillance http://www.bt.cdc.gov/episurv, 2006.
23. CDC, Emergency Preparedness & Response, Preparation and Planning http://www.bt.cdc.gov/episurv, 2006.
24. National Response Plan, FEMA; August, 2004.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 115 - 128
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

BİYOTERÖRİZM VE DEKONTAMİNASYON YÖNETİMİ*

Mehmet BAYSALLAR[1] Levent KENAR[2]

ÖZET

Biyoterörist saldırı sonucu mikroorganizmalara maruz kalan kişilerin, eşyaların ve çevrenin uygun yöntemlerle temizlenmesi hijyenik ve ekonomik açıdan son derece önemlidir. Dekontaminasyon olarak adlandırılan bu işlemle, özellikle eşyalar biyolojik etkene göre seçilecek bir yöntemle sterilize ve dezenfekte edilerek, tekrar kullanılabilir hale getirilir. Bu derlemede biyoterörizmle mücadelede dekontaminasyonun yeri ve ülkemizde bu konuda görev alan kurumlar ve sorumlulukları irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoterörizm, dekontaminasyon

BIOTERRORISM AND DECONTAMINATION MANAGEMENT

SUMMARY

After a bioterrorist attack, it is exteremely important to get people, properties and environment cleaned properly in terms of hygiene and economy. By this procedure called decontamination, especially, properties are sterilized and disinfected by a method selected according to the nature of biological agent and made reusable. In this review, importance of decontamination procedures and responsible institutes and their duties in our country have been explicated.

Key Words: Bioterrorism, decontamination

GİRİŞ

Biyolojik savaş ajanları, fizyolojik ve biyolojik etkileri nedeniyle, insan, hayvan ve bitkiler gibi canlı kitleleri öldürme, ağır yaralama ve kapasitelerini bozma amacıyla kullanılan mikroorganizmalar ile biyolojik olarak üretilen biyoaktif maddeler ve yapay olarak üretilmiş biyolojik madde benzeri ajanlardır.

Biyolojik savaş, "insan ve hayvanlarda ölüme veya yaralanmalara ya da bitkilerde hasara neden olmak amacıyla, biyolojik maddelerin kullanılması" şeklinde tanımlanabilir.

Yirmibirinci yüzyıl, genetik biliminde, moleküler mikrobiyoloji ve gen mühendisliği alanlarında altın çağın yaşanacağı bir süreç olarak kabul edilse de insanoğlunun doğası gereği, her teknolojik gelişmede olduğu gibi, bu ilerlemeler de barışçı amaçlarla kullanılabilecekleri gibi, saldırı ve kitle imha aracı olarak savaş ve terör amacı ile de kullanılacaklardır. Biyolojik terör, soğuk savaşın aksine farklı cepheleri olan ve en önemli tehditini uygarlık ve demokrasi ile birlikte masum ve korunmasız insanlara yöneltmiş sinsi bir araçtır. Bu alandaki gelişmeler doğrultusunda çeşitli önlemler için adımlar atılmaya başlanmış ve biyolojik silahlar konusunda yasaklama getiren bir sözleşme "Bakteriyolojik (Biyolojik) ve Toksin Yapısındaki Silahların İmali, Geliştirilmesi ve Depolanmasını Yasaklayan ve İmhasını Söz Konusu Eden Konvansiyon" 16 Mart 1971 tarihinde Birleşmiş Milletler genel kurulunda kabul

* 5. Ulusal Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresinde sunulmuştur (4-8 Nisan 2007, Antalya

[1] Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fak., Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Ankara
[2] Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fak., NBC Bilim Dalı, Ankara
Yazışma Adresi: Doç.Dr.Mehmet BAYSALLAR, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fak., Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Ankara
Tel : +90 312 304 34 16 e-posta: mbaysallar@gata.edu.tr

edilerek, 1972 yılında Washington, Londra ve Moskova'da aynı anda imzaya açılmış ve 26 Mart 1975 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Sözleşmeyi bugüne kadar 146 ülke imzalamış olup, Türkiye 6 Ağustos 1974 tarihinde imzalamıştır. Buna göre biyolojik silahlar hiç bir zaman geliştirilmeyecek, üretilmeyecek, stoklanmayacak, hiç bir şekilde temin edilmeyecek veya kullanılmayacaktı. Ancak bu antlaşmaya ve uluslararası bütün kısıtlamalar ve yasaklamalara rağmen, bazı ülkelerin, özellikle de ülkemize sınır komşusu durumundaki bazı ülkelerin NBC silahlarını geliştirme çabaları içerisinde oldukları yadsınamaz bir gerçek olarak yıllardır karşımızda durmaktadır. Jeopolitik arenada yaşananlar göz önüne alındığında, bir tür güç ve güven göstergesi olarak kabul edilen bu silahların, askeri amaçlar dışında terörist grupların eline geçmesi ve kullanılması riski de gün geçtikçe artmaktadır. Dolayısıyla bu ajanlara karşı sivil toplumun korunması da büyük önem kazanmıştır.

Biyolojik araştırmalardaki hızlı gelişmeler insan yapımı biyolojik toksinler de dahil biyolojik silahlarda yeni ilgi alanları yaratabilecektir. Nükleer ve kimyasal silahları da içeren ve yerinde kontrol olanağı sağlayan yeni silah kontrol rejimleri, nükleer ve kimyasal silah geliştirilmesini sınırlarken, biyolojik silahların gizli olarak geliştirilmesini hızlandırabilecektir. Örneğin, 1991 yılının Kasım ayında, Zaire'deki Ebola virüsü salgınında hastalara yardım etme adı altında bu ülkeye giden Shinrikyo mezhebi mensubu 40 kişinin, planladıkları biyolojik saldırıda kullanmayı düşündükleri öldürücü Ebola virüsünü almak üzere anılan yere gittikleri yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Yine Tokyo Metrosu saldırısından bir kaç gün sonra, ABD'de laboratuvar teknisyenliği yapan bir kişinin Maryland'deki bir biyomedikal firmasına veba bakterisi sipariş ettiği ve bu bakteriyi üretmek üzere temin etmeye çalıştığı ortaya çıkarılmıştır. Günümüzde yaklaşık 10.000 dolar harcanarak kurulabilecek küçük bir laboratuvarda biyolojik silah olarak kullanılabilecek çoğu organizmanın üretilmesinin mümkün olduğu bir ortamda bu tür istenmeyen gelişmelerin olması kaçınılmazdır.

Potansiyel infeksiyöz savaş ajanları, antraksa (*Bacillus anthracis*), vebaya (*Yersinia pestis*), tularemiye (*Francisella tularensis*), at ensefalitlerine (Venezuellan eq.ens., doğu eq.ens ve batı eq.ens.) hemorajik ateşlere (arenavirus, filovirus, flavivirus ve bunyavirusler), ve çiçek hastalığına (variola virus) neden olan ajanları kapsar. Ayrıca ürettikleri toksinleriyle etkili olan ajanlar da (*Clostridium botulinum*'un botulinum toksini, *Ricinus communis*'in ricin toksini, *Fusarium, Myrotecium, Trichoderma, Stachybotry* ve diğer filamentoz mantarların trichothecene mikotoksini, *Stafilococcus aureus*'un stafilokokal enterotoksini ve dinoflagellatlar, kabuklu deniz hayvanları ve mavi-yeşil algler gibi deniz organizmalarına ait toksinler) de bu listede yer almaktadır.

BİYOLOJİK SİLAHLARA KARŞI TIBBİ SAVUNMA VE KORUNMA

Biyolojik silahların üretilmeleri, depolanmaları ve kullanılmaları çok kolay ve ucuz olmakla beraber, bunlardan korunma ve tedavi yöntemleri çok pahalı ve zordur. Bu ajanlara karşı etkili bir savunma için iyi eğitimli ve çok tecrübeli haber alma birimlerine, eğitimi ve disiplini çok yüksek askerlere, çok çabuk ve organize bir şekilde hareket eden "sağlık örgütlerine", sorgulayan ve araştıran doktorlara ve bilim adamlarına, barış zamanından beri gerektiği gibi tutulmuş sağlık-hastalık istatistiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. İnkübasyon süreleri nedeniyle kullanılan biyolojik silahların etkilerinin hemen ortaya çıkmaması, dolayısıyla bir biyolojik silah saldırısının farkına varılmaması biyolojik silahı daha tehlikeli bir konuma getirmektedir. Bu nedenle olağan olmayan bazı işaretleri dikkate alıp biyo-atak yönünden değerlendirmekte yarar vardır.

Toplum, mülki idare ve özellikle sağlık personeli şüphe yaratacak aşağıda sıralanan durumlarda biyolojik bir saldırı olasılığını düşünmelidirler;

1- Taşıt, uçak ve güdümlü mermilerden veya balon ve paraşütlere bağlanmış araçlardan yayıldığı gözlenen aerosoller veya toz bulutlarının varlığı,

2- Yiyecek ve hayvan yemi depoları ile su

şebekesi ve havalandırma tesisleri gibi yerlere yetkisi olmayan şüpheli kişilerin girdiğinin belirlenmesi,

3- Çevrede içinde şüpheli sıvı veya toz içeren kapların ve özelikle sprey araçlarının bulunması,

4- Olası sabotaj hedeflerinde kaynağı bilinmeyen toz veya sıvı maddelerin bulunması,

5- Çevrede böcek ya da kemirici hayvan taşımaya yarayan şüpheli kapların bulunması,

6- Çevredeki hayvanlarda doğal olmayan davranışlar, hastalık veya ölümlerin saptanması,

7- Birbiri ardına görülen epidemik olaylar.

8- Özellikle aynı aile veya aynı topluluk içinden gelen ensefalit olgularında artış,

9- Birlikte yaşayan topluluklarda ani başlayan ve çok sayıda kişiyi etkileyen bulantı, kusma, ishal ve ateş yükselmesi,

10- Nedeni bilinmeyen çok sayıda ani ölümler.

Biyolojik silahlardan korunmada alınması gereken etkili önlemler aşağıdaki başlıklar altında sıralanabilir:

a) Erken Uyarı

Biyolojik silahların, çok küçük miktarlarda bile etkili olması ve inkübasyon süresine bağlı olarak etkilerinin geç ortaya çıkması nedeniyle, saptanmaları güç ve hatta bazen imkansızdır. Oysa, hedef kitlenin tamamının enfekte olmaması için, gaz maskesi ve sığınakların zamanında kullanılması, besin ve su kontaminasyonunun önlenmesi, koruyucu önlemlerin zamanında alınması, enfekte kişilerin zamanında izole edilmesi gerekir. Bu nedenle erken teşhis ve uyarı şarttır. Erken uyarı kaynakları şunlar olabilir:

1- İstihbarat kaynaklarından elde edilen bilgiler.

2- Kişiler veya özel eğitimli ünitelerin gözlemleri.

3- Mikrorganizma ve partikül artışını saptayabilen veya biyolojik silah kullanıldığına dair tespitler yapabilen tekniklerin geliştirilmesi ve çeşitli kaynaklardan alınan örneklerde hızlı tanı.

b) Etkenin Saptanması ve Tanı

Moleküler biyoloji alanındaki hızlı gelişmeler ve mikrobiyolojik çalışmalarda genetik mühendislik tekniklerinin kullanılmaya başlanmış olması, özellikle tehdit unsuru olabilecek bu ajanlara karşı hızlı deteksiyon ve korunma yöntemlerinin de geliştirilmesine gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu hızlı deteksiyon sistemlerinin, olası bir biyolojik ajana maruz kalma durumunda ve sonrasında, bu ajanı en erken şekilde saptayarak ikaz ve alarmı gerçekleştirmeye yönelik olması arzu edilmektedir. Bu erken uyarı sistemi içerisinde biyosensörler ve biyodedektörler yanı sıra bu ünitelerin bağlı olduğu bir ağın bulunması bugün ülkemiz için de büyük önem taşımaktadır. Bundan başka, biyolojik ajanın deteksiyonu ve identifikasyonu, bu ajana karşı tedavi ve çevresel güvenliğin sağlanması açısından birincil derecede önem arz etmektedir. Bu biyolojik savunma sistemleri, özellikleri gereği askeri amaçlar yanında sivil kitlelere yönelik hedefleri de içermektedirler. Oldukça karmaşık teknolojilerin kullanıldığı bu sistemler özellikle ajanın tanımlanmasında, moleküler mikrobiyoloji ve genetik yöntemlerini uygulayabilen özel nitelikli, uygun güvenlik donanımlarına sahip laboratuvarlara ihtiyaç duymaktadırlar.

c) Fiziksel ve Kimyasal Korunma Önlemleri

Biyolojik savaş ajanlarının kullanılmasında en etkili yol aerosol yoldur. Aerosol saldırılar için ventilasyon filtreleri olan sığınakların ve gaz maskelerinin bulunması, bunların uygun şekilde bakımı ve kullanımı, kontamine su ve yiyeceklerin imhası, kirlenmiş alanların dekontaminasyonu birinci derecede önem verilmesi gereken korunma önlemleri arasındadır. Kişisel korunmada kolay giyilebilen ve yanlarında taşıyabilecekleri koruyucu maskenin kullanılması, biyolojik saldırılara karşı etkili olabilecektir.

Biyoterörizm ajanları genellikle insandan insana geçmez ve bu ajanların reaerosolizasyonu pek mümkün değildir. Sağlık tesislerinde bulunan, şüpheli veya kanıtlanmış biyoterörizm kaynaklı hastalığa sahip semptomatik hastalar dahil tüm hastalarda, hastalarda kullanılan ekipmanların bakımında ve çevresel kontrollerde **"Standart Önlemler"** uygulanmalıdır. Standart önlemler tüm vücut sıvıları ve müköz membranlar ile teması önleyebilmektedir. Çiçek, pnömonik veba vs. gibi belirli bazı hastalıklar ve sendromlar yayılma olasılığını azaltmak için ilave önlemler de gerek-

tirebilirler. Sağlık çalışanları tarafından rutin olarak uygulanan standart önlemler aşağıda sıralanmıştır;

1- El yıkama (normal ya da antimikrobiyal içeren sabunlar ile)

2- Eldivenler

3- Maske ve göz koruyucu veya komple yüz koruyucu

4- Uzun önlükler

DEKONTAMİNASYON

Dezenfeksiyon, belirli istenmeyen mikroorganizmaların başka yerlere bulaşmasını önlemek için selektif olarak elimine edilmeleridir. Sterilizasyon ise mikrobiyal yaşamın tamamen yok edilmesidir.

Kontaminasyon mikroorganizmaların dokular veya steril materyaller içerisine girmesidir. Dekontaminasyon, etyolojik ajan bulunan eşyaların kullanılacak kadar temiz olacak şekilde ya da tamamen imha edilmek üzere sterilize ve dezenfekte edilmesidir. Biyolojik ajan ile kontamine olmuş kişinin giysi ve cildinden ajanın tekrar havaya karışması çok zor olduğundan bu kişilerin dekontaminasyonu ile ilgilenen personelin Düzey D Kişisel Koruyucu Ekipman (uzun önlük, kapalı ayakkabılar, göz koruyucu, kulak koruyucu, cerrahi tip maske, uygun eldiven) ile birlikte standart N-95 maskeleri kullanılması yeterli koruma sağlayacaktır. Eğer biyolojik ajanın ne olduğu bilinmiyorsa HEPA filtreli kartuşu olan maske içeren Düzey C Kişisel Koruyucu Ekipman kullanılmalıdır.

Dekontaminasyon işleminde üç safha vardır; Kaba dekontaminasyon, ikincil dekontaminasyon ve tam dekontaminasyon.

a) Kaba dekontaminasyon, kişiyi etkilendiği alandan uzaklaştırma, elbiselerini çıkarma ve kişiyi baştan aşağı bir dakika suyun altında tutmayı içerir.

b) İkincil dekontaminasyon, tüm vücudun bir dakika süreyle suyla yıkanmasını, hızlı bir şekilde %0.5'lik sodyum hipoklorit (evde kullanılan sıvı çamaşır suyunun 1/10'luk dilüsyonu) ile tüm vücudun yıkanmasını ve hemen ardından tüm vücudun tekrar su ile durulanmasını içerir.

c) Tam dekontaminasyon işlemi ise tüm vücudun temizleme solusyonu ile kişi temiz olana kadar yıkanmasını ve takiben suyla durulanmasını içerir. Bu uygulamadan sonra dekontamine edilen kişi kurulanıp temiz giysilerini giyebilir.

DEKONTAMİNASYON YÖNTEMLERİ

Mikroorganizmaların dekontaminasyon mekanik, fiziksel ve kimyasal yöntemler ile yapılır. Bu yöntemlerin etkinliği büyük ölçüde mikroorganizmanın direncine bağlıdır. Sporlu bakterilerin ve mantarların dayanıklılığı oldukça yüksektir.

a) Mekanik Yöntemler

Enfeksiyon ajanını nötralize etmeksizin uzaklaştıran yöntemlerdir (örneğin içme suyunun filtre edilerek veya klorlanarak temizlenmesi, ajanın yüzeyden kopartılabilmesi için fırçalama).

b) Kimyasal Yöntemler

Dezenfektan ajanlar kullanılarak mikroorganizmalar tamamen zararsız hale getirilebilirler. Bu amaçla kullanılan ajanlar gaz, sıvı veya aerosol halinde olabilirler, etkinliklerinde pH ve ısı önemli derecede rol oynar. Tablo 1'de görüldüğü gibi, dezenfaktanların çoğu, sporlu bakteriler dışındaki mikroorganizmalar üzerinde yüksek oranda etki gösterir. Ayrıca dezenfektan ajanlarının çoğunun insanlar veya materyaller üzerinde az ya da çok zararlı etkileri vardır. Takiben bol suyla iyice durulamak kaydıyla sabun ve su genellikle yeterlidir. Acil dekontaminasyonun gerektiği durumlarda kontamine alanlar %0.5'lik hipoklorit solusyonu (evde kullanılan çamaşır suyunun 1/10'luk dilüsyonu) ile yıkandığı takdirde biyolojik ajanlar beş dakika içerisinde nötralize olabilmektedirler. Hipoklorit solusyonu gözlere, abdominal kaviteye ve sinir dokuları üzerine uygulanmamalıdır. Kumaş giysi ve ekipmanların dekontaminasyonu için sabun ve su ile temizliğin ardından %5'lik sodyum hipoklorit solusyonu ile 30 dakikalık bir temas yeterli olmaktadır. Dekontaminasyonda kullanılacak hipoklorit solusyonlarının uygun pH'da günlük taze olarak hazırlanmış olması gerekmekltedir. Kuru formdaki biyolojik ajanlar sekonder bir aerosolizasyon ile de tehlike yaratabilirler ancak yeterli sıvı dekontaminasyonu bu tehlike savuşturulabilir.

Tablo 1: Biyolojik Ajanlara Karşı Dekontaminasyon Amacıyla Kullanılan Maddeler (Dr. Levent Kenar'ın doktora tezinden alınmıştır)

Dekontaminasyon Ajanı	Yüzey dekontaminasyonu için konsantrasyon		Etkili oldukları mikroorganizma türü			
	Gaz veya aerosol (g/m3)	Sıvı (%)	Spor	Bakteri	Virüs	Riketsia
Fenol	-	0.5-3	-	+	+ -	+
Alkol	-	70	-	+	+ -	+
Klorhekzidin	-	0.05-0.5	-	+	-	+
Klor	-	0.01-5	(+)	+	+	+
İyot	-	0.01-2	(+)	+	+	+
Formaldehit	3-10	3-8	+	+	+	+
Glutaraldehit	3-5	1-2	+	+	+	+
Etilen oksit	400-1000	-	+	+	+	+
Beta-propiyonolakton	2-10	-	+	+	+	+

+ : etkinliği iyi, **(+)** : etkinliği şüpheli, **+/-** : etkinliği virusun cinsine göre değişir. **-** : etkinliği zayıf

Buhar tarzında bir tehlike yoktur ve cerrahi personelin özel koruyucu maske takmalarına genelde pek gerek duyulmaz.

c) Fiziksel Yöntemler

Tüm mikroorganizmalar az ya da çok, ısı ve radyasyona duyarlılık gösterir. Isı uygulamasının etkinliği havadaki relatif nem oranına göre değişir. UV radyasyonun standardize edilmesi zordur. Tablo 2'de çeşitli fiziksel yöntemlerin etkinliği karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Fiziksel Dekontaminasyon Yöntemleri (Dr. Levent Kenar'ın doktora tezinden alınmıştır)

YÖNTEM	Sporlar	Bakteri	Virüs	Riketsia
Nemli ısı 121°C, 20 dk	+	+	+	+
Nemli ısı 100°C, 15 dk	-	+	(+)	+
Kuru ısı 160°C, 2 saat	+	+	+	+
Kuru ısı 160°C, 30 dk	-	+	+	+
UV radyasyonu	-	+	+	+

Dekontaminasyon için gereken temas süresi; sporlar için 2-4 saat, virüsler için 6-60 dakika, bakteri ve riketsialar için 2-10 dakikadır. Yapılan bir çalışmada evde kullanılan çamaşır suyunun bir dakikalık temas süresi sonucunda B.anthracis spor populasyonunun %99.8'ni inaktive ettiği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da bakteriler üzerinde dezenfektanların tama yakın bir etkilerinin olduğu saptanmıştır. Yurtdışı bir çalışmada da evde kullanılan çamaşır suyunun 1/20'lik dilüsyonu ile çalışılmış ve 15 dakikalık temas sonucunda *B.anthracis* sporları üzerinde %100'lük etkinlik sağlanmıştır.

Kişisel dekontaminasyon; fırça bol su ve sabunla yapılır. Materyal dekontaminasyonu, materyalin cinsine göre değişir. Genel olarak yüzey dekontaminasyonu, suda çözünmüş bir dezenfektanla birlikte mekanik bir yöntemle veya faz halinde bir dezenfektanla ya da ısıtma ile yapılır. Odalarda dekontaminasyon için en iyi yöntem formaldehit, glutaraldehit veya beta-propiyolakton gibi aerosol formda gaz veya sıvı kullanmaktır. Tam bir dekontaminasyon sağlamak için bunlar genellikle yüzey dezenfektanları ile kombine edilirler. Alan dekontaminasyonları pahalı ve zordur ve mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Eğer kontamine araziler ve yolların mutlaka dekontamine edilmesi gerekiyorsa reaerosolizasyonu en aza indirmek için toz-tutucu spreylerle spreylemek gerekir. Bu yüzeyleri dekontamine etmek için kalsiyum klorür veya küllü su kullanılabilir. Aksi takdirde, kuruluk ve güneşin ultraviyole ışınları ile dekontaminasyonu gibi doğal işlemlere bel bağlamaktan başka bir yol yok gibi görünmektedir.

Bazı önemli biyolojik ajanlara karşı uygulanacak dekontaminasyon işlemleri aşağıda özetlenmiştir.

B.anthracis sporlarının püskürtme tarzında atıldığı yerde bile reaerosolizasyon riski çok düşüktür. Antraksa maruz kalmış hastaları dekontamine etmek için önerilen plan aşağıda sıralanmıştır:

• Hastaya kontamine giysilerini çıkarmasını söylemek ve onları etiketli bir plastik torbada saklamak,

• Giysilerin sallanmaması için minimal düzeyde ve dikkatlice dokunmak,

• Hastaya su ve sabunla güzel bir duş almasını söylemek (gerekli ise yardım etmek),

• Personele, standart önlemleri uygulaması ve kontamine giysi ve diğer eşyalara dokunacağı zaman uygun kişisel koruyucu ekipman giymesi konularında direktif vermek,

• Onaylı bir sporisidal ve germisidal ajan veya %0.5'lik hipoklorit solusyonu kullanarak çevre dekontaminasyonunu sağlamak.

Botulinum toksini ile kontaminasyon, cilt teması veya reaerosolizasyon ile insanda risk yaratmaz. Dolayısıyla hastaların dekontaminasyonu gerekli değildir. Hasta-bakım ekipmanları ve çevre kontrollerinde standart önlemlerin uygulanması yeterlidir.

Yersinia pestis saldırısına maruz kalmış kişinin kontamine giysilerinden ajanın reaerosolizasyon riski düşüktür. Büyük maruziyetlerde, kutanöz ve bubonik veba riskini azaltmak için cildin ve potansiyel kontamine eşyaların dekontaminasyonu düşünülebilir. Bu durumda dekontaminasyon planı antraks için önerilenin aynısıdır. Hasta-bakım ekipmanları ve çevre kontrollerinde standart önlemlerin uygulanması yeterlidir.

Şüpheli veya teyid edilmiş çiçek saldırısnda standart önlemlere ilave olarak hem havayolu (Airborne) hem de temas (Contact) önlemleri kullanılmalıdır. **Havayolu önlemleri**, sağlık çalışanları ve diğerlerinin, hasta odasına uygun respiratuvar korunmayı (N-95 maskesi gibi) sağladıktan sonra girmelerini gerektirir. **Temas önlemleri** ise, hasta ve hastanın bulunduğu çevre ile her temasta temiz eldivenler ve uzun önlükler giymeyi ve bunları o bölgeyi terkederken çıkarmayı ve bir antimikrobiyal ajan ile elleri yıkamayı gerektirmektedir.

Her ne kadar toksinler konusunda çok ciddi saha çalışması ve tecrübe bulunmasa da, bir toksin aerosol atağından sonra dekontaminasyonun nisbi olarak çok da önemli olmadığı düşünülmektedir. Çünkü, gerçek bir solunabilen aerosol, giysiler ve çevredeki objeler üzerinde bir kimyasal savaş aracında üretilen büyük partiküllerden daha az atık bırakır. Genel kural olarak, kimyasal savaş ajanları için tavsiye edilen dekontaminasyon işlemi toksinleri etkili bir şekilde yok eder. %0.1'lik sodyum hipoklorit solusyonuna 10 dakikalık bir maruz bırakma, çoğu protein yapısındaki toksini ortadan kaldırır. Trichothecene mikotoksinleri inaktive edilmeleri için daha sıkı önlemler gerektirirler. Fakat inaktive olmasalar bile, su ve sabun ile yıkanarak kolayca deriden uzaklaştırılabilirler. Aynı sebeple, solunabilir toksin aerosollerine maruz kalmış kişiler için dekontaminasyonun orta derecede önemi vardır ve tıbbi personel de ikincil aerosollerden dolayı sınırlı bir risk altındadır. Çünkü toksinler uçucu değillerdir ve maruz kalmış yaralılar güvenli bir şekilde alınıp kapalı alanlara veya binalara götürülebilirler (Eğer çok ağır bir maruziyet yoksa). Yine de her zaman tedbirli olmak gerekir ve yaralıların, kimyasal bir ajana maruz kalmış gibi değerlendirilip sabun ve suyla yıkanmaları gerekir. Bazı ajanlar karşısındaki risk tıbbi personelde daha büyük bir endişe yaratmaktadır. Stafilokokal enterotoksin gibi potent bakteriyel protein toksinlerine karşı ikincil bir maruziyet onlar için bir tehlike oluşturabilir. Toksinler ile olası kontamine insan cesetlerine, kimyasal kontamine cesetlermiş gibi dokunulmalıdır. Çoğu zaman toksinler, kimyasal ajanlardan daha kolay ve antraks sporlarından ise çok daha kolay yok edilebilmektedirler. Cesetlerin %0.2'lik sodyum hipoklorit solusyonu içerisinde 10 dakika kimyasal dezenfeksiyona tabi tutulması, ikincil maruziyet riskini çok azaltacak şekilde tüm yüzey toksinlerini (hatta antraks sporlarını) yok edebilmektedir.

NBC SAVUNMASINDA GÖREV ALABİLECEK KURULUŞLAR VE SORUMLULUKLARI

Nükleer, biyolojik ve kimyasal (NBC) silahlarla yapılacak bir saldırı lokal kalabileceği gibi, tüm ülkeye yayılmış da olabilir. Genellikle terörist

faaliyetlere yönelik bir atak daha lokal bir etki alanı yaratırken, bu atağa karşı ilk yanıt da o bölgedeki yerel kurum ve kuruluşlardan gelecektir. Olayın büyüklüğüne göre, bu yerel yanıt, kayıpların ve ölümlerin en aza indirilmesi, yaralıların olay yerinden uzaklaştırılması ve bölge hastanelerinde tedavi ve bakımlarının yapılması gibi konularda yeterli olmayabilir. Yerel kuruluşların yetersiz kaldığı bu durumlarda olaya müdahale edilebilmesi için çeşitli sivil ve askeri kurumlar ile bağlı kuruluşlarının bulunması gerekir.

Söz konusu sistem içerisinde yer alması gereken askeri kurumlar, askeri ve stratejik koordinasyonu sağlama görevinin yanı sıra, elde edebileceği istihbarat bilgileri ve kendisine bağlı özellikle askeri sağlık kuruluşları ile de anılan sistem içerisinde çok önemli katkılar sağlayacaklardır.

Bir NBC atağının asker popülasyondan çok daha fazla sivil halk kitlelerini de etkileyeceği kuşkusuzdur. Bu açıdan, gerekli tüm sivil devlet kuruluşlarının da bu sistem içerisinde yer almaları ve askeri kurumlar ile etkili bir işbirliği içerisinde bulunmaları kaçınılmazdır.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında Dr. Levent Kenar doktora tezinde, olası bir NBC ajanı atağının olması durumunda, ülkemizde bu atağa karşı görev alabilecek kurum ve kuruluşları şu şekilde sınıflandırmıştır:

A- Sivil Otorite

1. Başbakanlık
- **a)** Başbakanlık bağlı kuruluşları:
  - Devlet Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü
  - TAEK (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu), Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi
  - Türkiye Kızılay Genel Başkanlığı
  - MİT (Milli İstihbarat Teşkilatı) Genel Sekreterliği
  - Türk Hava Kurumu
- **b)** İçişleri Bakanlığı
  - Sivil Savunma Genel Müdürlüğü
  - Emniyet Genel Müdürlüğü
- **c)** Sağlık Bakanlığı
  - Devlet Hastaneleri
  - Acil Sağlık Hizmetleri (112 Acil Servis)
- **d)** Dışişleri Bakanlığı
- **e)** Adalet Bakanlığı
- **f)** Bayındırlık Bakanlığı
  - Afet İşleri Genel Müdürlüğü
  - Karayolları Genel Müdürlüğü
- **g)** Ulaştırma Bakanlığı
  - TCDD
  - THY
  - Türk TELEKOM
- **h)** Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı
- **i)** Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
  - SSK Hastaneleri

2. Belediye Başkanlıkları
- **a)** Su ve Kanalizasyon İşletmesi
- **b)** İtfaiye
- **c)** Metro İşletmesi

B- Askeri Otorite

C- Üniversiteler ve Eğitim Kurumları

1. GATA K.lığı
- **a)** NBC Bilimdalı Başkanlığı
- **b)** NBC İlkyardım ve Kurtarma Ekibi
- **c)** Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı

2. Üniversiteler
- **a)** Tıp Fakülteleri ve Hastaneleri
- **b)** Araştırma Birimleri

3. Diğer Eğitim ve Araştırma Kurumları TÜBİTAK

D- Uluslararası Kuruluşlar

1. IAEA (Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı)
2. OPCW (Kimyasal Silahları Yasaklama Örgütü)
3. NATO (Kuzey Atlantik Antlaşma Örgütü)
4. WHO (Dünya Sağlık Örgütü)
5. Birleşmiş Milletler
6. CDC (Centers for Disease Control and Prevention)
7. Diğer uluslararası kuruluşlar

Bu kurum ve kuruluşların, kendilerinin ve bağlı birimlerinin olası bir NBC atağına müdahale sırasında veya olay öncesi veya sonrasında bazı görev ve sorumluluklara sahip olması gerekmektedir. Bu nedenle, bu kurum ve kuruluşların görev ve sorumluluklarının iyi tanımlanması, bunların da kendilerine düşen görevleri en iyi şekilde bilmeleri ve buna yönelik planlamalarını gerçekleştirmeleri

gerekmektedir. Bir kitlesel atak durumunda bu kurum ve kuruluşların yerine getirmesi gereken ve mevcut koşullarda da bazılarını yerine getirdiği görev ve sorumlulukları şu şekilde özetlenebilir:

Bir NBC atağı durumunda, bu atağa karşı yapılacak müdahale faaliyetlerinin, ilk yardım ve acil kurtarma hizmetlerinin yürütülmesinden ve bu hizmetlerin koordinasyonundan devlet çapında Başbakanlık, illerde valilikler, ilçelerde de valiliklere bağlı olmak üzere kaymakamlıklar sorumludur. Olayın meydana gelmesinden itibaren, gerekli her türlü acil tedbirin alınmasından ve acil yardımların bir emir beklemeden uygulanmasından olayın gerçekleştiği yerin mülki idari amiri sorumludur. Hastane ve belirli kuruluşlar bazında yerleşik veya mobil dekontaminasyon üniteleri ve merkezlerinin sağlanması, bu birimlerin bir NBC yaralısına müdahalede kullanılabilecek ilk yardım ve dekontaminasyon araç, gereç ve malzemeleri yönünden teçhiz edilmesi ve bu birimlerde görev yapan personelin devamlı eğitimlerinin sağlanması da bu sorumlulukların bir parçasıdır.

Benzer şikayetlere sahip hastaların hastanelere başvurması durumunda bu olayın bir biyolojik terör olayı olabileceği görüşü ile uyanan şüphe üzerine aşağıdaki reaksiyon şeması oluşturulmuştur (Şekil 1).

ABD'de, Kitle İmha Silahlarına (KİS) karşı müdaha-lede bulunmak üzere pek çok ekip bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan Metropolitan Medical Response System (MMRS) Amerikan Sağlık Bakanlığı tarafından 27 büyük şehirde teşkilatlandırılmış bir kuruluştur. Bu ekiplerde o bölgenin yerleşik halkından nükleer, biyolojik ve kimyasal silahlar konusunda eğitim almış kişiler çalışmaktadır. Ayrıca 10 eyalette de Ulusal Koruma (National Guard) timleri oluşturulmuştur.

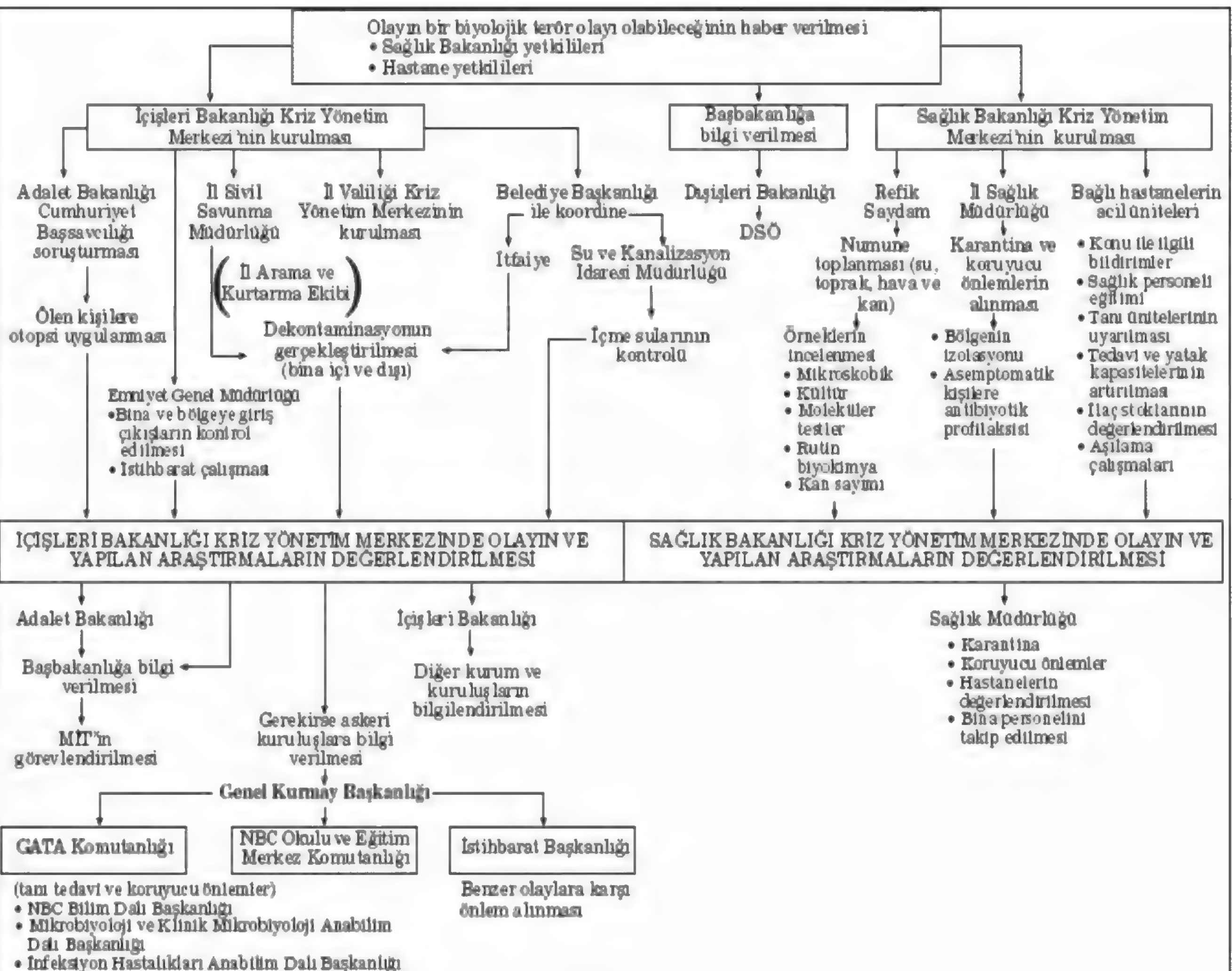
Yine Amerikan Senatosunda kabul edilen bir Yerel Hazırlık Programı, 120 Büyükşehir Bölgesinde, US Army Soldier and Biological - Chemical Command Center tarafından yürütülmektedir ve operasyonel düzeyde hazırlık planlarını içermektedir. Bu programda hastane personeli için de detaylı tatbiki yöntemler bulunmaktadır. Bir atak durumunda hasta, personel ve tesisin korunması, sağlık merkezinin uygun hale getirilmesi, çevre korunmasının sağlanması gibi temel operasyonel konular bulunmaktadır. Bu programda koruyucu ekipmanın anında sağlanarak, 2-3 dakika içinde dekontaminasyonun gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca bu plan doğrultusunda, acil hizmetlerden, kritik bakım hizmetlerinden, tesis birimlerinden, eczaneden, enfeksiyon hastalıklarından, solunum hastalıkları merkezinden laboratuvar ve toksikoloji bölümlerinden gelen personele eğitim-öğretim verilmektedir.

Yine Amerikan Donanması tarafından oluşturulan bir Müdahale Timi de bir kimyasal veya biyolojik saldırı veya şüphesi durumunda olay yerine hareket etmekle görevlendirilmiştir. Bu birim içerisinde tıbbi destek, hasta dekontaminasyonu, ajanın deteksiyon ve identifikasyonu, alan izolasyonu ve güvenlik konularında eğitim almış, deneyimli yaklaşık 300 personel bulunmaktadır. Bundan başka, Amerikan Ordusu bünyesinde oluşturulmuş, KiS saptama ve ortadan kaldırma kapasitesine sahip Kimyasal/Biyolojik Acil Müdahale Timi de bulunmaktadır.

Pek çok ülkede sivil ve askeri sağlık ve bakım sistemleri farklı olarak yürütülmektedir. Ancak ulusal bir tehdit durumunda (KİS ve savaş zamanı) bu iki sistem kollektif olarak kaynaklarını etkin bir şekilde kullanmak üzere birbirleriyle koordine içinde bulunurlar. İşte bu işbirliğinin şekli ve büyüklüğü ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, ABD'de Askeri-Sivil Hastane Sistemi ile Ulusal Afet Tıbbi Sistemi (NDMS) asker ile sivil hastaneler arasında koordinasyonu sağlamaktadır.

NBC ALANINDA TEDAVİ, İLK YARDIM VE DEKONTAMİNASYON KONULARINDA ÜLKEMİZİN MEVCUT İMKAN VE KABİLİYETLERİ

Türkiye genelinde NBC savunması ile ilgili faaliyetler çok kapsamlı olmadığı halde, bilindiği kadarı ile bu faaliyetleri tek elden yönlendirecek bir makam henüz belirlenmemiştir. Bu konuda oluşturulan teşkilatların büyük bir bölümü, ilgili kurum ve kuruluşların kendi ihtiyaçları doğrultusunda, mevcut NBC

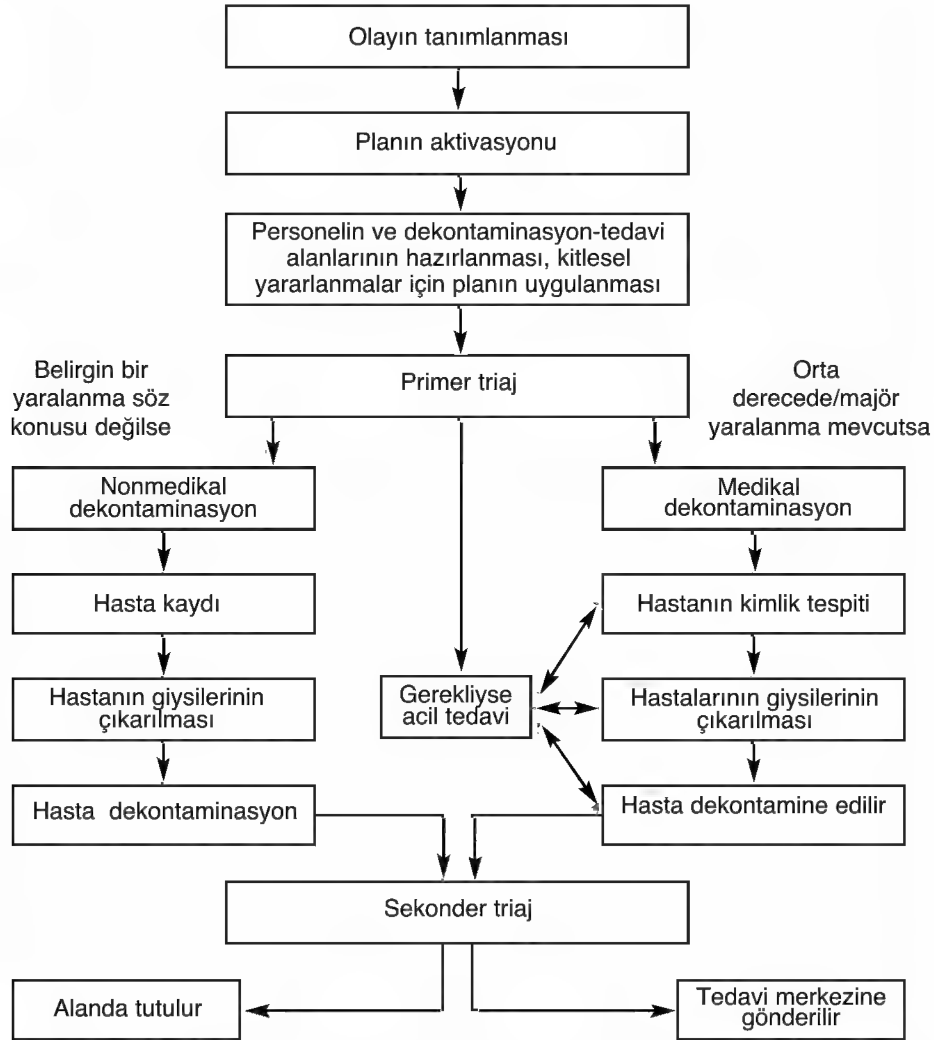


Şekil 1: Biyolojik atak senaryosu (Dr. Levent Kenar'ın doktora tezinden alınmıştır)

tehditi çok iyi değerlendirilmeden oluşturulmuş ve birbirine entegre edilmemiş teşkiller olup ihtiyaca cevap verecek düzeyde değildir.

Bunun dışında, NBC olayına yönelik olarak, Türk Silahlı Kuvvetleri bünyesinde de çeşitli oluşumlar mevcuttur. Bu oluşumlardan birisi, 20 kişilik doktor, hemşire ve hizmetli personel içeren, olası bir NBC atağında olay yerine en kısa sürede ulaşarak, özellikle tıbbi müdahale ve dekontaminasyon gerçekleştirmek üzere kurulmuş GATA NBC İlkyardım ve Kurtarma Ekibi'dir.

Başbakanlık bünyesinde Acil Durum Yönetim Başkanlığı bulunmasına, kriz yönetim ve afetlerde



Şekil 2: Bir Kimyasal veya Biyolojik Silah atağında MMRS tarafından takip edilen sağlık yönünden yapılacak müdahale çizelgesi (Dr. Levent Kenar'ın doktora tezinden alınmıştır)

acil yardım sağlanmasına ilişkin yönetmeliklerde işbirliği ve koordinasyon esasları belirtilmesine rağmen, ayrıca merkezi ve mahalli seviyede bu işbirliği ve koordinasyonu sağlayacak bir teşkilatlanma oluşturulması da gerekmektedir.

NBC savunmasına ilişkin olarak yapılacak faaliyetler, kurulacak teşkiller gibi hususlarda, yasal mevzuatta yeterli seviyede tedbir bulunmakta olup, bu hususların birbiriyle ilişkisini ortaya koyacak ve hayata geçirecek düzenlemeler gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde mevcut ilk yardım-tedavi ve dekontaminasyon imkan ve kabiliyetlerinin arttırılması yönündeki çalışmalara ivme kazandırılmıştır, ancak yeterli değildir. NBC saldırısı, olayın büyüklüğüne göre, hem askeri hem de sivil sağlık organizasyonlarının birlikte müdahale edebileceği bir atak özelliği taşımaktadır. Ülkemizdeki sivil-asker sağlık kuruluşlarını değerlendirdiğimizde, bir olaya ilk tıbbi yanıt oluşturacak olan Sağlık Bakanlığı Ekiplerinin ve bunlardan da 112 Acil Servis Hizmetinde çalışan sağlık personelinin hastaya müdahale konusunda temel bilgilere sahip olduğu müşahade edilmektedir. Ancak, acil hizmeti veren birimlerde olayların akışı düşünüldüğünde, her zaman, hastanın taşıdığı bulaşıcı enfeksiyon hastalığının saptanmasının ve kişiye özel uygun önlemler alınmasının pek mümkün olamayacağı aşikardır. Bu nedenle, bu görevi yapan sağlık çalışanlarına standart medikal yaklaşımların ve temel dekontaminasyon kurallarının eğitimi verilmeli ve bu konudaki bilgilerinin sürekli tazelenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır.

Bundan başka Sağlık Bakanlığına bağlı İl Sağlık Müdürlükleri bünyesinde Acil Yardım ve Kurtarma Şube Müdürlükleri bulunmaktadır. Ülkemizde NBC alanında tedavi, ilk yardım ve dekontaminasyon ile ilişkili olduğu bilinen mevcut imkan ve kabiliyetler aşağıda sıralanmıştır.

a) Sivil Kuruluşlardaki NBC Tedavi ve Dekontaminasyon İmkan ve Kabiliyetleri

1- Sivil Savunma Genel Müdürlüğü: bünyesinde, 1993 yılında Ankara İl Savunma Birliği kurulmuş ve daha sonra İstanbul, Erzurum, Adana, Afyon, Bursa, Diyarbakır, İzmir, Sakarya, Samsun ve Van'da da 120'şer kişiden oluşan Sivil Savunma Arama ve Kurtarma Birlikleri kurularak bu oluşum güçlendirilmiştir. Ayrıca, diğer illerde, illerin büyüklüğüne göre 10, 20, 30 personelden oluşan İl Arama ve Kurtarma Ekipleri de mevcuttur. Bu birliklerdeki personelin, NBC atağında müdahaleci olarak dekontaminasyon girişimini yapabilecek ve temel ilk yardım girişimlerini yerine getirecek kabiliyete sahip oldukları belirtilmektedir. Sivil Savunma Genel Müdürlüğü bünyesinde, bir adet Mobil Dekontaminasyon aracının dışında, elde ve sırtta taşınabilen az sayıda portatif dekontaminasyon cihazları da bulunmaktadır.

2- Sağlık Bakanlığı: Bakanlık bünyesinde, bir NBC saldırısı durumunda, yaralılara hizmet verebilecek özelleşmiş hastane ve tedavi merkezi bulunmamaktadır. Bakanlığın, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğüne bağlı 112 Acil Servis hizmeti veren sağlık personelinin, kitle imha silahları ile yaralanmış hastaya yaklaşım yönünden belli tecrübe ve bilgilere sahip olduğu anlaşılmış olup, bu hastalara yaklaşım için gerekli koruyucu ekipman (koruyucu maske, koruyucu eldiven, koruyucu elbise) ve olay yerinde kullanılacak acil antidot ve ilaçlar konusunda sorunlar yaşanabilmektedir. Şu an için, 81 ildeki İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde Acil Yardım ve Kurtarma Şube Müdürlükleri bulunmakta olup, bu birimlerin NBC atağına yönelik özelleşmiş imkan ve kabiliyetleri bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde, yaralının hastaneye kabul edilmeden önce dekontaminasyonuna yönelik imkanlar da uygun seviyede değildir.

3- Diğer Tedavi Hizmeti Veren Kuruluşlar: Sağlık Bakanlığına bağlı olmayan ve tedavi hizmeti veren diğer kuruluşlarda da (SSK Hastaneleri, Üniversite Hastaneleri gibi), NBC ajanlarına karşı tedavi ve dekontaminasyon hizmetlerinin istenilen bilimsel düzeyde bulunmadığı değerlendirilmektedir.

b) Askeri Kuruluşlardaki NBC Tedavi ve Dekontaminasyon İmkan ve Kabiliyetleri

1- GATA Komutanlığı: GATA K.lığı dışında NBC yaralısına doğrudan tıbbi tedavi verebilecek bu konuda uzmanlaşmış klinik ve personel bulunmamaktadır. GATA K.lığında bu acil ilk yardım ve tedavi hizmeti şu birimler tarafından uygulanmaktadır:

• **Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı:** Acil Tıp Hizmetleri gereğince, NBC ajanı yaralısına ilk müdahalenin yapılması ve hastanın stabilleştirilmesi ile ileri tedaviler için ilgili kliniğe sevkedilmesi görevlerini yerine getirebilmektedirler. Ancak, özelleşmiş dekontaminasyon ünitesi mevcut olmayıp, uygun olan diğer teknikler ile hastanın dekontamine edilmesi söz konusudur.

• **NBC İlk yardım ve Kurtarma Ekibi:** Uzman Doktor, Hemşire ve Dekontaminasyon personelinden oluşan özelleşmiş ekip, gerektiğinde olay bölgesine giderek tıbbi ilk yardım, acil tedavi ve tıbbi dekontaminasyon işlemlerini yerine getirmek üzere yapılandırılmıştır. Ekip personeli bu konuda gerekli eğitimi almıştır.

• **NBC Bilim Dalı Başkanlığı:** NBC silahlarına maruziyet durumlarında ilk yardım, tanı, tedavi ve korunma konularında eğitim ve danışmanlık hizmeti veren NBC Bilim Dalı Başkanlığında, konu ile ilgili bilimsel araştırmalar da yürütülmektedir.

• **Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği:** Özellikle biyolojik savaş maddesine maruz kalmış ve klinik semptomlar veren biyolojik silah yaralılarının tedavisi ve takibi konularında yeterli imkan ve kabiliyete sahiptir.

• **Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı:** Radyasyona maruz kalan bireylerin radyasyon dozlarının saptanması, semptomlarının giderilmesine yönelik önlemlerin alınması ve gerektiğinde hastanın biyolojik göstergelerinin analizi ve takibi ile kliniğine göre hastanın hospitalize edilmesi gibi konularda imkan ve kabiliyete sahip olup, klinik aşamalarını Hematoloji Kliniği ile koordine ederek gerçekleştirmektedir.

• **Diğer Klinikler:** NBC ajanları na maruz kalan hastalarda gelişen belirti ve bulguların tedavi ve takibinsi diğer kliniklerden de yararlanılmaktadır.

2- NBC Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığı: Bünyesindeki NBC Timi tarafından dekontaminasyon işlemleri yapılabilmekte olup, ayrıca mevcut mobil dekontaminasyon üniteleri ve römorkları ile alan dekontaminasyonu ve toplu temizlenme işlemlerini de gerçekleştirebilmektedirler.

3- NBC Savunma Taburu Komutanlığı: Mobil dekontaminasyon araçlarına ve tedavide (antidot tedavisi) kullanılacak bazı ilaçlara sahiptirler.

4- MSB Ordu İlaç Fabrikası Komutanlığı: Kimyasal silah savunmasında ve biyolojik ajanlara karşı tedavi ve korunmada gerekli olabilecek bazı ilaç ve preparatları üretme kapasitesine sahiptir.

Özetle, ülkemizde NBC silahları ile gelişen bir atağa karşı tedavi ve dekontaminasyon uygulamaları ve ekipmanı konusunda istenilen seviyeye gelmek için çabalar sürmektedir. Ülkemizde NBC konusunda eğitim faaliyetleri kuruluşların bireysel çabaları ile yürütülmekte olup, bu konuda eğitim veren bir sorumlu ve koordinasyon makamı bulunmamaktadır. Sivil kuruluşlardan, daha çok Sivil Savunma Müdürlüğü bu misyonu yerine getirirken, Türk Silahlı Kuvvetleri içerisinde de bu konuda düzenli eğitim veren kuruluşlar bulunmaktadır.

Sonuç olarak, daha uzun yıllar kendinden söz ettireceğe benzeyen biyolojik savaş ve biyoterörizme karşı ülke çapında düzenli ve ciddi bir şekilde Biyoterörizm Hazırlık Planları'nın ele alınması ve devamlı güncelleştirilmesi gerekliliği yadsınamaz bir gerçektir. Bu hazırlıklardan birisini de, hastanelerin, önceden hazırlanmış biyolojik-kimyasal terörizm hazırlık rehberlerine sahip olmalarıdır. Aynı bölgedeki hastanelerin eşgüdüm içinde ve planlı bir şekilde yardımlaşarak çalışmalarının da bu alandaki başarıyı artıracağı düşünüldüğünde, bölge sağlık otoritelerine, ortak planlar hazırlama ve bunları hayata geçirme konusunda büyük sorumluluklar düştüğü söylenebilir. Bu arada biyolojik ajan atağına maruz kalmış kişinin, sağlık kuruluşuna alınmadan önce hastanın kendisi, diğer hastalar ve sağlık çalışanlarının

(ambulans çalışanları dahil) güvenliği açısından öncelikle hastane dışında dekontamine edilmesi gerektiği düşünülerek Biyoterörizm Hazırlık Planları çerçevesinde hastane girişlerinin hemen yakınında dekontaminasyon işlemleri için özel üniteler kurulmasının uygun olacağı değerlendirilmektedir.

Bu yazımızı büyük önderimiz ATATÜRK'ün hiçbir zaman geçerliliğini yitirmeyecek bir özdeyişini tekrarlayarak bitirmek istiyoruz:

" Yurtta barış, dünyada barış ".

KAYNAKLAR

1. Karayılanoğlu T. Kimyasal ve Biyolojik Tehdit. (İçinde) Kimyasal ve Biyolojik Terörizm. Ed. Turan Karayılanoğlu, GATA Basımevi, Ankara, 2002, 1-10.

2. Doğancı L. Biyoterörizm ve Biyolojik Savunma. (İçinde) Kimyasal ve Biyolojik Terörizm. Ed. Turan Karayılanoğlu, GATA Basımevi, Ankara, 2002, 44-59.

3. Hawley RJ, Eitzen, Jr. EM: Protection Against Biological Warfare Agents. (In) Disinfection, Sterilization, and Preservation. Ed. Seymour S. Block. 5. edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, 1161-7.

4. Nakipoğlu Y, Gürler B. Çeşitli Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Antibakteriyel Etkinliğinin Araştırılması. ANKEM Derg. 2004; 18(4): 220-3.

5. Kenar L. Bir NBC Atağı Karşısında Ülkemiz İçin "Ulusal NBC Savunma ve İlk Yardım Sistemi"nin Oluşturulması. Doktora Tezi. Ankara, 2002.

6. Azap A. Biyoterörizm, Biyolojik ve Kimyasal Terörizmde Hastanelerde Emniyet ve Dekontaminasyon. (İçinde) 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi (20-24 Nisan 2005, Samsun) Kongre Kitabı. Ed. Murat Günaydın, Ahmet Saniç, Bülent Gürler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005, 515-26.

7. Willke A. Afetler/Savaş sonrası Sterilizasyon, Dezenfeksiyon. (İçinde) 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi (20-24 Nisan 2005, Samsun) Kongre Kitabı. Ed. Murat Günaydın, Ahmet Saniç, Bülent Gürler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005, 675-8.

8. Coşkun F. Acil Servislerde ve Ambulanslarda Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Konusunda Yapılan Hatalar. (İçinde) 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi (20-24 Nisan 2005, Samsun) Kongre Kitabı. Ed. Murat Günaydın, Ahmet Saniç, Bülent Gürler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005, 375-7.

9. English JF, Cundiff MY, Malone JD, Pfeiffer JA (APIC Bioterrorism Task Force), Bell M, Steele L, Miller M (CDC Hospital Infections Program Bioterrorism Working Group): Bioterrorism Readiness Plan: A Template for Healthcare Facilities (In) http://www.apic.org/Content/NavigationMenu/PracticeGuidance/Topics/Bioterrorism/APIC_BTWG_BTRSugg.pdf

10. http://www.bordeninstitute.army.mil/emrgncywarsurg/Chp31BioWarfareAgents.pdf

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 129 - 134
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

KİMYASAL SAVAŞ AJANLARININ SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Sermet SEZİGEN[1] **Turan KARAYILANOĞLU[1]**

ÖZET

Kimyasal savaş ajanları; düşmanı öldürme, yaralama veya saf dışı bırakmak için kullanılan toksik maddelerdir. Kitlesel yaralanmalara neden olan bu silahlar ucuz ve kolay depolanabilir olduğu için, hükümetlerin yanında terörist örgütler tarafından da kullanılmaktadırlar. Sinir ajanları, yakıcı ajanlar, akciğer irritanları ve kargaşa kontrol ajanları solunum sistemini etkileyen başlıca kimyasal savaş ajanlardır. Bu ajanların potansiyel etkileri kullanılan ajanın cinsine ve maruz kalınan miktara bağlıdır ve etkilerinin çoğu hemen görülür. Gecikmiş etkiler ise uzun vadede oluşan genellikle daha ciddi komplikasyonlardır. Kimyasal silah yaralılarının tıbbi yönetimi triyaj, ventilasyon, dekontaminasyon, antidot uygulaması ve destekleyici tedaviyi içerir. Her ajan için özgül bir tedavi protokolü vardır.

Anahtar Kelimeler: Kimyasal savaş ajanları, solunum sistemi

RESPIRATORY SYSTEM EFFECTS AND TREATMENT APPROACHES OF CHEMICAL WARFARE AGENTS

SUMMARY

Chemical warfare agents (CWA) are toxic substances which are used in order to kill, injure or incapacitate the enemy. As these weapons that cause to mass casualties, are inexpensive and easily stockpiled, besides goverments they are also used by terrorist organizations. Nerve agents, vesicants, lung damaging agents, and riot control agents are main chemical warfare agents that affect respiratory system. The potential effects of CWA's depend on type of the agent and amount of exposure. Most of effects could be seen immediately. Generally, long-term complications called as delayed effects could be more serious. Medical management of chemical warfare casualties consists of ventilation, triage, decontamination, antidote application, and supportive treatment. There is a specific treatment protocol for each agent.

Key Words: Chemical warfare agents, respiratory system

GİRİŞ

Fizyolojik etkileri nedeni ile insanları ve diğer canlıları öldürmek, ağır yaralama ile saf dışı bırakmak, fonksiyonlarını bozarak etkisiz hale getirmek gibi temel özelliklere sahip, toksisite potansiyeli yüksek, dış faktörlere dayanıklı ve üretimi ekonomik olan toksik kimyasal maddeler genel olarak kimyasal silah veya kimyasal savaş ajanı olarak tanımlanırlar (1). Başlıcaları Tablo 1'de verilmiş olan kimyasal savaş ajanlarının bir çok fizyolojik sisteme toksik etkisi vardır. Bu etkilerin bir kısmı kısa vadede ortaya çıkarken oldukça büyük bir kısmının etkileri ise uzun vadede açığa çıkar ve son derece şiddetlidir. Kimyasal savaş ajanlarının kullanımlarına ilişkin kronolojik tarihçe Tablo 2'de verilmiştir.

Bu makalede; esas olarak kimyasal savaş ajanlarının solunum sistemine etkileri ve bu ajanların toksik etkilerinin tedavisine yönelik protokollere ilişkin bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

1. SİNİR AJANLARI

Sinir ajanları; Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD) ve Vx olarak bilinen fosforik asit esterleridir ve hepsi asetilkolinesteraz enziminin güçlü birer inhibitörüdür.

[1]GATA NBC BD. Başkanlığı, Ankara
Yazışma Adresi: Dr.Sermet SEZİGEN, GATA NBC BD. Başkanlığı, Etlik, Ankara
Tel: +90 312 304 33 31 e-posta: ssezigen@gata.edu.tr

Tablo 1. Kimyasal savaş ajanları

Sinir Ajanları	Tabun, Sarin, Soman, Vx
Yakıcı Ajanlar	Mustard, Levisit
Akciğer İrritanları	Klor, Fosgen
Kargaşa Kontrol Ajanları	Göz Yaşartıcı Ajanlar: CN (Kloroasetofenon), CS (o-klorobenzliden malononitril) ve CR (dibenzoksazepin) Kusturucular: DA (difenilarsin klorür), DM (Adamsit) ve DC (difenilarsin siyanür)
Kan Zehirleyici Ajanlar	Siyanürler
Kapasite Bozucu Ajanlar	BZ (3-quinuclidinyl benzilate), LSD (D-lysergic acid diethylamide)

Tablo 2. Kimyasal savaş ajanlarının tarihçesi (1, 2)

TARİH	KİMYASAL AJAN KAYNAKLI OLAY
1915	Birinci Dünya Savaşı'nda Alman Ordusu müttefiklere karşı 5 mil genişliğindeki bir cephede 168 ton klor gazı kullanmıştır. Saldırı sonucunda yaklaşık 5.000 asker hayatını kaybetmiştir.
1917	Alman Ordusu müttefiklere bu kez mustard ile saldırmıştır. Bu silahtan dolayı 16 aylık bir sürede yaklaşık 125.000 kadar İngiliz Askeri ölümcül olmayan yaralanmalara maruz kalmıştır. Savaş boyunca yaklaşık 90.000 asker kimyasal silah saldırıları ile hayatını kaybetmiştir.
1980	Irak-İran arasında başlayan savaşta Irak Ordusu 8 yıl boyunca kimyasal silah kullanmıştır.
1984	Bopal, Hindistan'da bir fabrikadan kaza sonucu atmosfere yaklaşık olarak 40 ton metil izosiyanat salınmıştır. Maruz kalan 3800 insan hayatını kaybetmiş, 2.720 insan kalıcı olarak yaralanmış ve binlerce insanda etkilenmiştir.
1988	Irak Ordusu Halepçe şehrinde kimyasal silah kullanmış ve saldırıda 5.000 kadar insan hayatını kaybetmiştir.
1994	Japonya'da "Yüce Gerçek" adındaki bir tarikat tarafından sarin kullanılarak gerçekleştirilen terörist saldırıda 8 kişi hayatını kaybetmiş ve 280 kişi de yaralanmıştır.
1995	Tokyo, Japonya'da yine aynı tarikat tarafından şehrin metrosuna sarin kullanılarak yapılan bir terörist saldırıda 12 kişi hayatını kaybetmiş ve 5.500 kişi yaralanmıştır.

Sinir ajanlarının akut toksisitesi primer olarak asetilkolinesteraz enziminin geri dönüşsüz inaktivasyonuna bağlıdır. Sinir ajanı kolinesteraz molekülünün aktif bölgesinde bulunan serin amino asidine bağlanarak inaktif fosforillenmiş enzim proteinini oluşturur. Enzimin inaktivasyonu sonucu oluşan asetilkolin birikimi kolinerjik sinaptik transmisyonun blokajına neden olur (2).

Akciğerler ve gözler sinir ajanlarını hızla absorbe ederler. Bronş düz kas ve salgı bezlerinin ani olarak etkilenmesi sonucunda bronkokonstrüksiyon ve havayollarında sekres-yon artışı meydana gelir (2). Yüksek konsantrasyonlarda sinir ajanı buharına maruz kalan yaralılarda ajan, akciğerlerden hızla dolaşımsistemine geçer ve çok kısa bir sürede sistemik etkiler ortaya çıkar.

Eser miktarda sinir ajanına maruz kalındıktan sonra solunum sisteminde ilk görülen belirtiler genellikle artmış burun akıntısı (rinore), nasal mukozada hiperemi, göğüste sıkışma hissi ve artmış bronşiyal sekresyon veya bronkokonstrüksiyona bağlı uzamış solunumdur (3). Rinore az miktarda ajana maruz kalanlarda genellikle birkaç saatte, ciddi miktarda ajana maruz kalmış yaralılarda ise bir günde sonlanır.

Solunum sisteminin sinir ajanlarıyla etkilenmesi ile beraber ilk ortaya çıkan belirti göğüste sıkışma hissidir. Daha fazla miktarda sinir ajanı sistemik dolaşıma geçtikce, muskarinik etkiyle bu şikayetin şiddeti artar (2). Bu sırada bronşiyal sekresyon miktarında da göreceli bir artış olduğu için öksürük, havayolu obstrüksiyonu ortaya çıkar. Soluk alıp verme zorlaşır, salivasyon artar, sıkışma hissi ile beraber göğüs ağrısı da bu tabloya eklenir.

Sinir ajanlarının nikotirik etkileri somatik (iskelet/motor) ve sempatik sistemde görülür. Öncelikle istemsiz kas hareketleri ortaya çıkar, kas krampları gelişir. Taşikardi ve beraberinde artmış kan basıncı ortaya çıkar. Genel bir yorgunluk izlenir. Maruz kalmanın boyutu ciddi ise muskarinik kardiyovasküler semptomlar ağırlık kazanır ve fasikülasyonlar yaygın bir hal alır (4). Solunum kasları da bu durumdan etkilenir. Solunumun derinliği azalır, sıklığı artar ve bu durum solunum depresyonu gelişimini destekler.

Sinir ajanların yoğun bir şekilde maruz kalındığında merkezi sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak baş ağrısı, hareketlerde yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, yakın geçmişteki olayları hatırlamakta güçlük izlenir. Zaman ilerledikçe yaralıda konfüzyon ve ataksi gelişir, reflekslerin kaybolması ile beraber "Cheyne-Stokes" tipi solunum izlenir. Solunum kaslarının paralizisine ek olarak beynin solunum merkezinin depresyonu sonucunda solunum durur ve anoksi gelişir. Solunumun durmasında havayolu obstrüksiyonu, artmış bronşiyal sekresyonlar ve laringospazmın katkısı vardır (2, 4).

Sinir ajanlarına maruz kalmış bir yaralının tedavisinde ventilasyon, dekontaminasyon, antidot tedavisi ve destek tedavisini içeren bir protokol uygulanır (1). Yoğun miktarda sinir ajanına maruz kalan bir yaralıda 0,5–3 saat arasında ventilasyon desteği gerekebilir (2). Maruziyet sonrası bronkokonstrüksiyon gelişeceği ve hava yollarında sekresyon artışı olacağı için eldeki mevcut malzemeler ile havayolu açık tutulmalı ve ventilasyon sağlanmalıdır.

Dekontaminasyon; kimyasal ajanların miktarlarının azaltılması veya ortadan kaldırılması amacı ile yapılan temizleme işlemidir (1). Sinir ajanına maruz kalan yaralılar ortamdan uzaklaştırılmalı, elbiseleri çıkartılmalı ve mümkünse fiziksel temizleme veya kimyasal nötralizasyon işlemleri uygulanmalıdır.

Sinir ajanı zehirlemesinde antidot olarak atropin ve pralidoksim kullanılır. Atropin muskarinik reseptörde asetilkolini antagonize ederek etki gösterir. Bronkodilatasyon gelişir ve bronşiyal sekresyon miktarı azalır. Atropin hafif nefes darlığı mevcudiyetinde 2 mg İM, ciddi nefes darlığı bulgusunda ise 5 dakika ara ile toplam 6 mg İM dozunda uygulanır. Atropinizasyon kuru cilt, kuru ağız ve taşikardi varlığında sona erdirilmelidir (5). Yaralı anoksik bir durumda iken verilen atropinin ventriküler aritmiye yol açtığı unutulmamalıdır. Atropin uygulaması öncesinde yaralı yeteri kadar ventile edilerek, kanı oksijen ile zenginleştirilmelidir (2).

Pralidoksim (protopam klorid, 2-PAM) bir oksim türevi olup, kolinesteraz enzimini inhibe eden sinir ajanı ile birleşerek ajan ve enzim arasındaki bağı koparır. Böylece bir süre sonra enzim aktivitesi düzelir. Pralidoksim sadece nikotinik reseptörü olan organlarda örneğin; iskelet kaslarında etki gösterir. Pralidoksim 1–2 mg İV olarak kullanılır.

Solunum problemlerinden ayrı olarak gelişen konvülsiyonlar beyinde hasara yol açar. Bu nedenle konvülsiyonları durdurmak için 10 mg İM benzodiazepam kullanılması tedaviye katkı sağlar.

2. YAKICI AJANLAR

Bu grupta kükürtlü ve azotlu hardal gazları yer alır. Mustard bu ajanlar arasında en bilinenidir. Kimyasal yapı itibariyle bis-(2-kloroetil) sülfit şeklinde olan mustard, birçok biyolojik molekülle reaksiyona girerek doku hasarına neden olmaktadır.

Çok etkili bir yakıcı ajan olan mustard ile ilk temasta genellikle acı duyulmaz, sadece keskin bir sarımsak kokusu fark edilir. Saatler boyunca herhangi bir belirti ve bulgu olmayabilir. Bu süreyi maruz kalınan dozun miktarı belirler. Semptomlar günler içinde belirgin hale gelir. Gözler, cilt, solunum sistemi, sindirim sistemi ve uzun dönemde kemik iliği en çok etkilenen dokulardır (3) .

Yakıcı ajanlar etkilerini dokudan penetre olup hücre çekirdek DNA'sını tahrip ederek gösterirler. Bu şekilde DNA sarmalları arasında veya içinde çapraz bağların oluşumuna bağlı sitostatik, mutajenik ve sitotoksik etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu hücresel hasar özellikle deri dokusunun bazal hücrelerinin proliferasyonunu etkileyerek epidermisin dermisten ayrılmasına ve bül oluşumuna neden olur (6).

Alkali yakıcı ajana maruz kalındıktan sonra belirti ve bulguların saatler içinde ortaya çıkması tipiktir. Keskin sarımsak kokusu nedeni ile mustard kullanıldığı tahmin edilse bile tespit için spektrofotometrik veya immünokimyasal analiz yöntemleri uygulanmalıdır. Belirtilerin geç ortaya çıkması hastanın sağlık kuruluşuna geç başvurmasına neden olur. Mustard dakikalar içinden ciltten absorbe olur ve süratle dolaşıma geçer. Lokal cilt etkilerinin yanı sıra sistemik etkilere de yol açar (2, 6).

Mustardın inhalasyonu özellikle üst solunum yolunu etkiler. Maruz kalınan dozlar miktar olarak aynı olsa bile her insanın solunum derinliği ve sayısı farklı olduğu için belirtilerin ortaya çıkma süresi ve şiddeti bireylere göre farklılık gösterir. İlk olarak nasal ve oral mukoza membranları etkilendiği için öksürük, burun akıntısı ve boğazda yanma hissi ortaya çıkar. Ses tellerinin etkilenmesine bağlı olarak ses çatallaşır ve ses kısıklığı ortaya çıkar (6). İlerleyen saatlerde alt solunum yolları etkilenir ve bu bölge mukozasında ödem, ülserasyon, nekroz ve psödomembran oluşumu izlenir. Ağrılı ve kuru öksürük gelişir. Artan havayolu sekresyonu ve psödomembranlardan kopan nekrotik doku artıkları havayolunu tıkayarak nefes darlığına yol açar. Trakeobronşiyal yolun bariyer ve temizlik fonksiyonu bozulduğu için hasarlı doku kolaylıkla enfekte olur ve maruziyetten yaklaşık 48 saat sonra trakeobronşit veya bronkopnömoni gelişir.

Diğer yandan mustardın sistemik absorbsiyonu sonucu kemik iliğinde ve immün sistemde meydana gelen hasar pulmoner enfeksiyonların gelişimi için uygun bir zemin hazırlar. İnhale edilen dozun büyüklüğüne bağlı olarak hastalık tablosunun prognozu değişiklik gösterir. İlk 24 saatteki ölüm sebebi, genellikle mekanik obstrüksiyona yol açan psödomembran oluşumu ve laringospazmdır. 3 ila 6 gün arasında gerçekleşen ölümlerin sebebi de genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır. 7 günden sonra gerçekleşen ölümlerin sebebi ise kemik iliği depresyonuna bağlı gelişen sepsislerdir (7).

Geç dönemde en sık görülen solunum yolu patolojisi kronik bronşittir (%59,9). Daha sonra sırasıyla pulmoner fibrozis (%12), bronşiyal astım (%11) ve bronşiyal stenoz (%10) izlenir. İranlı mustard kurbanlarının sonraki yıllarda çekilen akciğer tomografilerinde residüel hava boşlukları (%76), bronşektazi (%72), mozaik parankimal hasarlar (%72), dilate havayolları (%66) ve interlobuler septal duvar kalınlaşması (%26) izlenmiştir (6).

Yapılan bronkoalveolar lavajlarda TGF-, (transformal büyüme faktörü) oranlarında artış tespit edilmiştir. Bu sitokininin pulmoner fibrosis ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Dekontaminasyon ancak ilk dakikalar içinde uygulanırsa etkili olur. Yaralı süratle bölgeden uzaklaştırılmalı ve elbiseleri çıkartılmalıdır (6).

Üst solunum yolunun irritasyonu sonucu ortaya çıkan boğazda yanma, nonprodüktif öksürük ve ses kısıklığı için soğuk buhar uygulaması ve pastiller kullanılır. Steroid eğer endikasyon varsa kullanılmalıdır. Alt solunum yolunun etkilendiği vakalarda pozitif basınçlı ventilasyon uygulamanın yararlı olduğu bildirilmiştir. Steroid eğer endikasyon varsa kullanılmalıdır (7).

Daha ciddi bir solunum sistemi hasarından şüphelenilirse, yaralının hastanede yatarak takip edilmesi uygundur. Bakteriyel enfeksiyon etkeni izole edildiğinde hemen uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Mustarda maruz kalan yaralılarda larinks spazmı hayatı tehdit eden bir bulgudur. Bu nedenle hırıltılı solunumu (stridoru) olan yaralılara erken dönemde trakeostomi açılması tavsiye edilir. Bu yöntem sayesinde üst solunum yollarındaki nekrotik doku artıkları kolaylıkla temizlenebilir ve pozitif basınçlı hava verilebilir. Trakeostomiden uygulanacak bronkoskopi ile alt solunum yollarını tıkayan psödomembran artıklarının kolaylıkla uzaklaştırılabileceği bildirilmiştir (6). Bronkoskopi inhalasyona maruz kalındıktan sonraki akut dönemde uygulanacak ise hastanın entübasyonunu takiben yapılması tavsiye edilmektedir (8).

3. AKCİĞER İRRİTANLARI

Bu grupta endüstride yoğun olarak kullanılan klor ve fosgen gazları bulunmaktadır.

3.1- Klor: Klor gazı yaklaşık 200 yıldan beri kimya endüstrisi, su dezenfeksiyonu, tekstil ve kağıt üretimi ile kozmetik üretiminde kullanılmaktadır. Klor gazının ortama toksik seviyelerde salınması ya kimyasal silah olarak kullanılması ya da kaza sonucu meydana gelen gaz kaçağı ile mümkün olmakta ve ağırlıklı olarak solunum sistemini etkilemektedir.

Toksik dozda gaza maruz kalan kişilerde öncelikle irritasyona bağlı bir bronkospazm ve eşlik eden şiddetli öksürük izlenir. Daha sonra üst hava yollarında ve akciğer parankiminde ödem

gelişir. Ödemi takiben pulmoner konjesyon ve hemoraji izlenir. Tabloya son dönemde sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenir (9).

Kronik olarak klor gazına maruz kalanlarda ise genellikle bronşiyolit, amfizem ve kalıcı akciğer hasarına bağlı solunum problemleri görülmektedir.

Akciğer irritanlarına maruz kalan yaralılarda öncelik; havayolunun açık tutulması ve solunumun devamının sağlanmasıdır.

Etkin bir antidotu bulunmadığı için tedavi semptomatiktir (10). Öksürük için dekonjestanlar ve antitüssifler kullanılır. Solunum sıkıntısını azaltmak için nemlendirilmiş oksijen tatbik edilir. Bronkospazm inhalasyon yolu ile verilen sempatomimetikler veya aminofilin ile tedavi edilir. Gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için dikkatli olunmalıdır. Oluşacak pulmoner hasara yönelik doğrudan bir tedavi bulunmadığı için bronkospazm, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, bronşiyolit veya residüel dispne izlendiği zaman genel tedavi protokollerine uyulmalıdır.

3.2- Fosgen: Fosgen, endüstride yaygın olarak kullanılan bir gazdır. Fosgen toksisitesinin hedef organı akciğerlerdir ve bu organlarda oluşturduğu hasar pulmoner ödem ile karakterizedir. Havada 15–20 mg/m^3 konsantrasyonda bulunduğunda gözlerde ve boğazda irritasyon yapar. 50 mg/m^3 üstünde bulunduğunda, bir saatte ciddi akciğer hasarına neden olur. Ancak tipik olarak 4–6 saat sonra dispne gelişebilir. Bu nedenle fosgene maruz kalan hasta asemptomatik de olsa en az 4 saat gözlem altında tutulmalıdır.

Fosgen genellikle mukozayı irrite eder ama ne irritasyonu ne de fosgenin kendi kokusu ortamdaki varlığına dair bir uyarı oluşturmaz. Bu nedenle ilk saatlerde asemptomatik olan yaralılarda ileri saatlerde akut akciğer hasarı ortaya çıkar. Dispne veya pulmoner ödem varlığı kötü prognoz göstergesidir ve bu durum yoğun bakım şartlarında tedaviyi gerektirmektedir (11).

Genel olarak pulmoner ödeme bağlı olarak ağrılı öksürük, dispne, hızlı yüzeyel solunum ve siyanoz izlenir. Pulmoner ödemin şiddeti arttıkça huzursuzluk ve nefes darlığı artar.

Özellikle pulmoner ödemin tedavisine yönelik bir protokol izlenmelidir. Yaralılar yarı oturur vaziyette yatmalı, istirahat etmeli ve sıcak tutulmalıdır. Gerekli durumlarda sedatif kullanılmalıdır. Stridoru olan veya bilinci kapalı olan hastalara endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Bronkospazm için bronkodilatatör, ciddi havayolu mukozal hasarı varsa steroid kullanılmalıdır.

Akut akciğer hasarında destek tedavisi uygulanmalı, solunum için ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) veren maskeler kullanılmalıdır. Pulmoner ödemin tedavisine yönelik deksametazon veya betametazon inhalasyonu maruziyetten sonraki 15 dakika içinde uygulanmalıdır. Akut akciğer hasarına sekonder olarak bakteriyel enfeksiyon gelişme riski olduğu halde etken izole edilmeden antibiyotik kullanımı uygun değildir. Bu nedenle profilaktik olarak antibiyotik başlanması tavsiye edilmemektedir.

4. KARGAŞA KONTROL AJANLARI

Kargaşa kontrol ajanları düşük toksisiteye sahiptirler ve kullanıldıktan kısa bir süre sonra hemen etkilerini gösterirler. Bu grupta en sık kullanılanlar göz yaşartıcı ve kusturucu ajanlardır.

4.1- Göz Yaşartıcı Ajanlar: Bu sınıfa giren ajanların başlıcaları; kloroasetofenon (CN), o-klorobenzliden malononitril (CS) ve dibenzoksazepin (CR)'dir. Bu özellikle kornea, müköz membranlar ve ciltte bulunan sinir uçlarına hızla etki ederler (1).

İlk belirti boğazda yanmayı takiben ortaya çıkan ağrıdır. Bir süre sonra boğulma hissi gelişir. Burunda yanma hissi, rinore ve bazen burun kanaması izlenir. Maruz kalındıktan saatler sonra tat alma duyusunda kayıp oluşur. Baş ağrısı, diyare, öksürük ve kusma maruziyet sonrasında izlenen belirtilerdendir (2).

Yaralıların ortamdan uzaklaştırılıp temiz havaya çıkartılması şikayetlerin çoğunu sonlandırır. Kontamine olan giysiler de hızla çıkartılmalıdır.

4.2- Kusturucu Ajanlar: Burun ve üst solunum yolları mukozalarında irritasyon yaparlar.

En çok kullanılanlar; adamsit (10-klor–5, 10-dihidrofenarsazin) (DM), difenilarsin klorür (DA) ve difenilarsin siyanür (DC)'dir.

Bu ajanlara maruz kalınması durumunda kişi ortamdan uzaklaştırılır. Dekontaminasyonun su-sabun ile yapılması semptomların iyileşmesinde etkili olur. Özellikle CS alkali çözeltilerde hızla hidrolize olacağı için %3'lük ve %6'lık sodyum bikarbonat ile %1'lik benzalkonyum içeren çözeltilerin kullanımının faydalı olacağı ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak; Kimyasal savaş ajanlarının potansiyel etkileri kullanılan ajanın cinsine ve maruz kalınan miktara bağlıdır. Etkilerin çoğu hemen gözlenir. Gecikmiş etkiler ise uzun vadede ortaya çıkan daha ciddi komplikasyonlardır. Kimyasal silah yaralılarının tıbbi yönetimi triyaj, ventilasyon, dekontaminasyon, antidot uygulaması ve destekleyici tedaviyi içerir. Her ajan için özgül bir tedavi protokolü vardır. Bu tedavilerin vakit kaybetmeksizin uygulanması hasar oluşumunu azaltır. Kimyasal silah yaralılarının tıbbi yönetiminde olası durumlara hazırlıklı olmak ancak bu konuya yönelik bilgileri arttırmakla mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Karayılanoğlu Turan, Saygı Şahan, Baykal Barbaros, Kenar Levent. Kimyasal Atakta Tıbbi Savunma ve Pestisitler. GATA Basımevi, 2003.

2. U.S. Army Medical Research Institute of Chemical Defence. Medical Management of Chemical Casualties Handbook, Ed.3. Aberdeen Providing Ground, 2000.

3. Deveraux Asha, Amundson Dennis, Lazarus Angelina. Vesicants and nerve agents in chemical warfare. Postgraduate Medicine, 2002; 112: 14

4. Sugg Geary Randal. The Vx nerve agent. Professional Safety, 2004; 49: 32

5. Dang Chat, Kare John, Shneiderman Amiram, Dang Alan BC. Chemical warfare agents. Topics in Emergency Medicine, 2002; 24: 25

6. Kehe Kai, Szinicz Ladislaus. Medical aspects of sulphur mustard poisoning. Toxicology, 2005; 214: 198

7. Armada Manuel, Mendelson Moss. Chemical terrosim update. Emergency Medicine, 2002; 34: 51

8. Garner Jeffrey P., Jenner John, Parkhouse Duncan. Prediction of upper airway closure in inhalation injury. Military Medicine, 2005; 170: 677

9. Winder Chris. The toxicology of chlorine. Environmental Research Section A 85, 2001; 105-14.

10. Rosenberg David B. Unmasking procedures following a chemical attack. A critical review with recommedations. Military Medicine, 2005; 170: 599

11. Stefanos N.Kales, David C.Christiani. Acute chemical emergencies. The New England Journal of Medicine, 2004; 350: 800

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 135 - 138
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

KİMYASAL AJANLARA BAĞLI ÖLÜMLERDE OTOPSİ GÜVENLİĞİ*

Harun TUĞCU[1] Yıldıray ZEYFEOĞLU[1] Mesut ORTATATLI[2]
Mehmet TOYGAR[1] Mükerrem SAFALI[3]

ÖZET

Kimyasal savaş ajanlarının tür ve özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle adli ve tıbbi müdahalede belirli standartlara uyulması gerekmektedir. Kimyasal savaş ajanları etkilerini hızlı olarak gösterdikleri için kimyasal ajana maruz kalan kişilere yaklaşımda, yapılacak müdahale kadar koruyucu emniyet tedbirlerinin alınması da büyük önem taşımaktadır. Adli nitelik taşıyan ve kimyasal ajanlarla yaralanma sonucu meydana gelen ölüm olgularında da otopsi işleminin yapılması gerekebilmektedir. Ayrıca otopsi, enfeksiyon ve özel toksinlere bağlı ölümlerde sebebin ortaya konulmasında en iyi yöntemlerden birisidir. İşlem uygun koşullarda yapılmadığı takdirde, otopside görev alanların yanısıra çevre için de önemli bir sağlık sorunu karşımıza çıkmaktadır. Özellikle gaz formundaki kimyasal ajanlar otopside görevli olanların zehirlenmelerine ve ölümüne dahi neden olabilirler. Bu nedenle otopsi personeli kimyasal savaş ajanlarının karakteristik bulgularını tanımalı, işlem öncesi dekontaminasyon ile otopsi sırasında ve sonrasında gerekli korunma yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Bu çalışmada, kimyasal ajanlara bağlı ölüm olgularının otopsi işlemi sırasında oluşabilecek riskleri en aza indirmek için uyulması gereken kuralların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otopsi, kimyasal ajan, biyogüvenlik, NBC

AUTOPSY SAFETY ON FATALITIES RELATED TO CHEMICAL AGENTS

SUMMARY

It is a necessity to obey certain standards of forensic or medical intervention because of differences in chemical warfare agent's types and natures. While chemical warfare agents effects appear in minutes, both response and protective security precautions are very important in the medical management of chemical agent exposures. Autopsy procedure is sometimes required for forensic death cases of chemical agents. Besides, autopsy is a good method that is used in order to learn reason of death. If autopsy is not done in suitable conditions, it could be a health problem for autopsy performers and environment. Especially agents in gas form could cause intoxications and death. For this reason physicians who perform autopsies must know characteristics of chemical warfare agents, preautopsy decontamination procedures and protective safety precautions. In this study, our aim is to review the rules that must be obeyed in order to minimize potential risks in autopsies of chemical agent related death bodies.

Key Words: Autopsy, chemical agent, biosafety, NBC

*II. Ulusal NBC Sempozyumunda 8-9 Kasım 2005, Ankara, Poster olarak sunulmuştur.

[1] GATF Adli Tıp AD
[2] GATA NBC BD
[3] GATF Patoloji AD
Yazışma Adresi: Dr.Mesut ORTATATLI, GATA NBC BD. 06018, Etlik - Ankara
Tel: +90 312 304 35 52 e-posta: mortatatli@gata.edu.tr

GİRİŞ

Kimyasal savaş ajanları katı, sıvı ve gaz halinde bulunabilen toksik maddelerdir (1, 2). Günlük hayatımızda birçok alanda kullanılan kimyasal ajanlar, silah olarak kullanıldığında ise kitlesel yaralanma ve ölümlere neden olabilen geniş bir spektrumu kapsamaktadır (1, 2).

Bu nedenle, kimyasal savaş ajanlarından korunma, tedavi ve dekontaminasyon gibi konularda ilgili birimler arasında bilgi paylaşımına gidilmekte ve standart metodlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (1-3).

GENEL BİLGİLER

1925 yılında Cenova protokolü ile, kimyasal ve biyolojik ajanların savaşlarda kullanılması yasaklanmasına rağmen, bu ajanların kolaylıkla elde edilebilmeleri ve büyük kitlesel yaralanmalara neden olabilmelerinden dolayı bazı ülkeler halen bu silahları bulundurmaktadır. Bu ajanlar ayrıca terörist faaliyetlerde de kullanılmaktadır (1).

Kimyasal ve biyolojik terörizm olayları az rapor edilmiş olmasına rağmen, Tokyo Metrosu'ndaki sarin gazı saldırısı, Oregon'da yiyeceklerin *Salmonella* ile kasıtlı olarak kontamine edilmesi ve şarbonlu mektup olayları bu tip ajanların tehlikesinin önemini ortaya koymaktadır (1).

Kimyasal ajanlar kullanılan maddenin özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte en zararlı etkiyi solunum ve sinir sistemi üzerine yapmaktadırlar. Gaz halinde alındığında, burun-ağız mukozası ile hava yolu ve akciğerden absorbe edilirken, sıvı halde deri ve mukoz membranlardan vücuda penetre olabilmekte, içme suyu ve besin kontaminasyonu ile gastrointestinal sistemi etkileyebilmektedir (2, 4).

Kimyasal ajanın toksik etkisi; temas yolu, absorbsiyon hızı, çevresel koşullar, giyeceklerin özelliği, kişinin özellikleri (kilo, hastalık) gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kimyasal silahların bazıları temas sonrasında uzun bir süre hedefte kalabilmekte, sıvı veya buhar halinde de tehlikeli olma özelliklerini sürdürebilmektedirler (5). Savaş ajanları olarak kullanılan kimyasal ajanlar Tablo 1'de sınıflandırılmıştır (6).

Tablo 1. Kimyasal ajanların listesi* (4)

Sinir ajanları
* Tabun (ethyl N,N-dimethylphosphoramidocyanidate)
* Sarin (isopropyl methylphosphanofluoridate)
* Soman (pinacolyl methyl phosphonofluoridate)
* GF (cyclohexylmethylphosphonofluoridate)
* VX (o-ethyl-[S]-[2-diisopropylaminoethyl]-methylphos phonothiolate)
Kan ajanları
* Hidrojen siyanid
* Siyanojen klorid
Yakıcı ajanlar
* Levisit (2-chlorovinyldichloroarsine)
* Nitrojen ve sülfür mustard
* Fosgen oxime
Ağır metaller
* Arsenik
* Kurşun
* Civa
Uçucu toksinler
* Benzen
* Kloroform
* Trihalometan
Akciğer ajanları
* Fosgen
* Klorin
* Vinil klorid
Kapasite bozucular
* BZ (3-quinuclidinyl benzilate)
Pesitisidler (persistan ve nonpersistan)
Dioksinler, furan ve poliklorinli bifeniller (PCBs)
Patlayıcı nitro bileşikleri
* Amonyum nitrat ile kombine fuel oil
Yanıcı endüstriyel gaz ve sıvılar
* Benzin
* Propan
Zehirleyici endüstriyel gaz, sıvı ve katı maddeler
* Siyanid
* Nitril
Koroziv endüstriyel asit ve bazlar
* Nitrik asit
* Sülfürik asit

* ABD Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention -CDC) tarafından düzenlenmiştir.

KİMYASAL AJANLAR VE OTOPSİ GÜVENLİĞİ

Kimyasal ajanlara bağlı ölümlerde, ölüm nedeninin saptanması ve adli inceleme amacıyla ölü muayenesi ve otopsi yapılması gerekebilmektedir. Kimyasal ajanlar içinde özellikle uçucu özelliği düşük olan ajanların toksik etkilerinin uzun süre devam etmesi otopsi çalışanları için risk oluşturmaktadır (1, 7).

Mustard ve levisit gibi yakıcı kimyasal ajanlar, özellikle akciğerler, deri ve mukozalarda lezyonlar oluşturmaktadır. Benzer olarak solunum sistemini etkileyen diğer ajanlar, kontaminasyon riski nedeni ile otopsi sırasında göz ardı edilmemelidir (1, 7).

Siyanid, otopsi esnasında dokulardan buharlaşabilmektedir. Mide asidinde bulunan siyanid tuzları yüksek uçuculuk özelliği olan hidrosiyanik gaza dönüşerek kontaminasyon riski taşımaktadır (1, 7). Benzer olarak hidrojen fosfidin de midedeki asit ortamda kontaminasyon riski artmaktadır (1, 7, 8).

Organik fosfor zehirlenmesine (malation, paration vb.) bağlı ölüm olgularının otopsilerinde bu maddeler inhalasyon yolu, oral yol ya da cilt yolu ile bulaşabilirler. Organik fosforlu gastrik içeriğe maruz kalma veya bu pestisidle kontamine giysiler otopsi çalışanları için tehlikeli olabilir. Bu olguların otopsilerinde iç organlar, özel olarak dizayn edilmiş kapalı ortamlarda incelenmelidir (1, 7, 8).

Kimyasal ajanlara bağlı ölümlerde öncelikli olarak dekontaminasyon yapılması gerekmektedir. Bu işlem otopsi öncesinde cesedin basınçlı su veya sabunlu su ile yıkanması, sonrasında %0.5'lik hipoklorit çözeltisi ile temizlenmesi ve su ile durulanması şeklinde yapılabilir. Kimyasal ajanlar lateks eldiven ve uygun olmayan giysilerden geçebilir. Bu nedenle otopsi sırasında pozitif basınçlı, kimyasal ajanlara dayanıklı özel kıyafetler ile viton/neopren eldiven kullanılmalıdır (1, 8-10).

Mustard ve persistan sinir ajanı VX, oksidasyon reaksiyonlarına uygun sülfür molekülleri içerdiği için tehlikelidir. Bu nedenle sodyum ya da kalsiyum hipokloritin %5'lik solüsyonu derinin, %5'lik solüsyonunun ise otopsi malzemelerinin dekontaminasyonunda kullanılması önerilmektedir (10).

Otopsi uygulamaları sırasında kimyasal ajanların etkilerinden korunmak için alınacak önlemler şu şekilde sıralanabilir; otopsi salonunun planlanması, tüm çalışanların uyması gereken kişisel korunma önlemlerinin alınması, otopsi ortamının uygun koşullara getirilmesi, atıkların yok edilmesi, otopsi sonrası ortamın temizlenmesi ve laboratuvar incelemelerinin uygun şartlarda yapılmasıdır (1, 11 - 13).

Mikrobiyolojik ve biyomedikal laboratuvarlar için kullanılan biyogüvenlik düzeylerinin otopsi işlemlerinde de uygulanabileceği belirtilmektedir (1, 11).

Otopsi koşullarının belirlenmesinde, cesedin kontaminasyon riski önem taşımaktadır. Otopsi öncesi kimyasal ajanın ortamı kontamine etme riski değerlendirilmeli ve uygun biyogüvenlik düzeyi sağlandıktan sonra otopsi işlemi gerçekleştirilmelidir. Kimyasal ajanlara bağlı ölümlerdeki otopsi işlemlerinde, kimyasal ajanın özelliğine göre dördüncü yani en üst düzeyde güvenlik koşullarının sağlanması gerekebilir. Bu düzeydeki bir otopside genel olarak aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır (1, 11):

1. Otopsi salonu, topluma açık alanlardan uzakta olmalıdır.
2. Otopsi salonu, diğer amaçlarla kullanılan binalardan ayrı bir binada olmalıdır.
3. Otopsi salonuna giriş ve çıkışlar yetkili kişilerle sınırlandırılmalıdır.
4. Otopsi salonunun havalandırma sistemi özel olarak tasarlanmalı, kirli hava filtre edilerek dışarıya verilmelidir.
5. Giyilen tüm koruyucu ekipmanlar otopsi salonundan dışarı kesinlikle çıkarılmamalıdır.
6. Otopsi salonunun içi ve dışı arasında gelişmiş bir haberleşme sistemi olmalıdır.
7. Otopsi işleminde, pozitif basınçlı HEPA filtreli ve yaşam destek sistemli özel giysi giyilmeli, giysinin dış yüzeyi çalışma ortamından çıkarken dezenfekte edilmelidir.
8. Otopsi salonunun pencere camları kırılmaz cinsten olmalıdır.
9. Otopsi salonundaki musluk ve kapılar otomatik olmalıdır.

10. Otopsi salonunun duvarları ve tüm yüzeyler dekontaminasyon amacıyla kullanılacak kimyasallara karşı dayanıklı olmalıdır.

SONUÇ

Kimyasal ajanlara bağlı ölümlerde otopsi çalışanları kimyasal ajanın karakteristik bulgularını tanımalı, otopsi öncesi dekontaminasyon ile otopsi sırasında ve sonrasında gerekli olan korunma yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Ülkemizde otopsi çalışanlarının ve çevrenin kontaminasyon riskini azaltacak özel kıyafetler kullanan bazı merkezler bulunmaktadır (Resim 1) (12). Ancak gerekli önlemlerin alınması tamamen bu merkezlerin insiyatifindedir. Tehlikeli kimyasal ve biyolojik ajanlara bağlı ölümlerde en üst düzeyde güvenlik koşullarını sağlayan otopsi salonlarının kullanılması ve yetkilendirilmeleri ile otopsi öncesi, uygulanması ve sonrasında alınması gereken önlemler, uyulması gereken kurallar ulusal bir mevzuat ile belirlenmelidir (11).



Resim 1. Yaşam destek sistemli özel kıyafet (10).

KAYNAKLAR

1. Nolte KB, Taylor DG, Richmond JY. Biosafety Considerations for Autopsy. Am J Forensic Med Pathol, 2002; 2: 107-22.
2. Karayılanoğlu T. Kimyasal ve Biyolojik Terörizm. Ankara: GATA Basımevi, 2002.
3. Sanaei-ZH, Taghaddosinejad F, Amoei M, Bayatmakou K, Fahim P. Autopsies on Bodies Without Antemortem Risk Factors for HCV, HBV and HIV Infections: Are they safe. Pathology, 2002; 34: 582-3.
4. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, August 2000
5. Medical Management Of Chemical Casualties Handbook, U.S. Army Medical Research Institute of Chemical Defense (USAMRICD) 3th ed. Aberdeen Proving Ground, http://www.gmha.org/bioterrorism/usamricd/Yellow_Book_2000.pdf (17.08.2006)
6. Fowler DR, Nolte KB. Biological and Chemical Terrorism: Surveillance and Response. In: Handbook of Forensic Pathology. Froede RC, ed. College of American Pathologists, Northfield, IL, 2003: 335-44.
7. Takafuji ET, Kok AB. The Chemical Warfare Threat And The Military Healthcare Provider. In: Medical Aspects Of Chemical and Biological Warfare. Sidell FR, Takafujı ET, Franz DR, eds. TMM Publications Borden Institute Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC 1997: 111-29.
8. Burton JL. Health and Safety at Necropsy, Journal of Clinical Pathology 2003; 56: 254-60.
9. Nolte KB, Dasgupta A. Prevention of Occupational Cyanide Exposure in Autopsy Prosectors. J Forensic Sci 1996; 41: 146–7.
10. Hurst CG. Decontamination, In: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Sidell FR, Takafujı ET, Franz DR, eds. TMM Publications Borden Institute Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC 1997: 351-9.
11. Dalgıç M, Tuğcu H, Can Ö, Özaslan A. Otopside Biyogüvenlik. Adli Tıp Dergisi 2004; 2: 61-7.
12. http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/adlitip/index.htm (Son erişim tarihi: 07.11.2005)
13. Batuk G, Kar H, Ulukan Ö, Batuk Hİ. Otopsi ve Postmortem Laboratuvar Uygulamalarında Enfeksiyon ve Korunma. Adli Bilimler Dergisi, 2003; 2: 19-24.

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 139 - 144
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

NÜKLEER SİLAHLAR VE RADYASYON

Cansın ARDA[1]

ÖZET

Radyasyon yaralanması ve kirliliğine yol açan olaylar, hem çevre ve toplum, hem de sağlık ve kurtarma hizmeti sunan personel için büyük riskler oluşturmaktadır. Yaralıların kurtarılmasından, sağlık kuruluşlarına getirilmesine, tedavisi ve bakımına kadarki her aşama için önceden detaylı bir hazırlık yapılmış olması ve özel donanımlı, eğitimli personel tarafından müdahale edilmesi gerekmektedir. Radyasyon yaralılarına profesyonel arındırma uygulanmadan tedaviye başlanması, kimyasal ve biyolojik olaylarda da olduğu gibi mümkün değildir. Radyasyona maruz kalan hastalara sağlık personeli tarafından müdahale edilirken, radyasyona özgü yaklaşımlara dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nükleer silahlar, radyasyon

EFFECTS OF NUCLEAR WEAPONS AND RADIATION

SUMMARY

Any reason that causes radiation causalities and environment pollution brings big risks upon the health of personnel and first responders as well as the population itself. Beginning from the first response till the health care facilities, every step needs to be planned carefully and trained and specially equipped personnel should response immediately. During the treatment of patients who exposed to radiation, healtcare workers should consider the special situations for radiation.

Key Words: Nuclear weapons, radiation

GİRİŞ

Kimyasal, biyolojik, radyasyon ve nükleer (KBRN) içerikli savaş silahları, özellikle batılıların dünyamıza hediye ettiği yeni dönem “felaket” araçlarıdır. Afet kelimesi bu silahların etkilerini anlatmakta yetersiz kalır. Ne tezattır ki; savaş teknolojisindeki bilinçsiz yarışın günlük yaşamımıza olumlu katkıları olabilmektedir. Günümüzde tıbbi, radyolojik teşhis ve tedavi merkezlerinde, nükleer enerji üretiminde radyasyonun olumlu yönlerinden de yararlanılmaktadır.

RADYASYON

Doğada bulunan ve yapay olarak üretilen bazı izotopların çekirdekleri aşırı enerji içerir ve kararlılığa ulaşmak için fazla enerjilerini yayarlar. Bu yayılan enerjiye **nükleer enerji** veya **iyonize edici radyasyon** adı verilmektedir. Radyasyon yaşamımızın parçasıdır. Isı ve ışık, güneşten gelen radyasyonun doğal formlarıdır. Bunların yanı sıra mikrodalgalar, radyo dalgaları, radar, X-ışınları, gama ışınları radyasyonun diğer türleridir. Bunlar çevremizde doğal olarak bulunduğu gibi yapay olarak da elde edilmektedir.

Radyasyon, madde üzerinde meydana getirdiği etkilere göre iki gruba ayrılır:

a) İyonlaştırıcı olan radyasyon: X-ışınları, gama ışınları, alfa, beta radyasyonları, kozmik ışınlar, nötronlar.

[1] Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Zehir Merkezi (UZEM), Ankara
Yazışma Adresi: Dr.Cansın ARDA, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Zehir Merkezi (UZEM), Cemal Gürsel Cad.No.18, Sıhhiye-Ankara
Tel : +90 312 458 22 08 Fax : +90 312 435 35 46

b) İyonlaştırıcı olmayan radyasyon: Ultraviyole, kızılötesi, radyo dalgaları, mikrodalgalar.

Baz istasyonları, cep telefonları, mikrodalga fırınları, radarlar, yüksek gerilim hatları İyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynaklarıdır.

Radyasyonun birimleri ve özel terminoloji hakkında Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) web sayfasından ayrıntılı bilgi alınabilir.

OLASI NÜKLEER VE RADYOLOJİK RİSK ETKENLERİ

Günümüzde nükleer enerjinin olumlu yönde kullanıldığı pek çok alan bulunmasına karşın, bunlar aynı zamanda en az kitle imha silahları kadar da risk taşımaktadır. Tıbbi radyolojik teşhis merkezlerinde bulunan radyasyon kaynakları da özellikle ehil olmayan personelce kullanılması, taşınması ve imhası halinde hem topluma hem de çevreye son derece tehlikelidir. Çevremizde her an nükleer ve radyasyon riski taşıyan etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olası nükleer ve radyolojik risk etkenleri

- Nükleer güç reaktörleri
- Yakıt ve atık işleme tesisleri
- Araştırma reaktörleri
- Radyoaktif maddelerin tıbbi uygulamaları
- Radyoaktif maddelerin endüstriyel uygulamaları
- Radyoaktif maddelerin taşınması ve depolanması
- Nükleer tahrikli uydular
- Nükleer tahrikli gemi ve denizaltılar
- Araştırma merkezleri veya laboratuvarları
- Askeri amaçlı uygulamalar ve denemeler
- Terörist faaliyetler
- Radyoaktif madde kaçakçılığı

Çernobil Nükleer Reaktörü'nün patlaması bütün dünyayı etkilemiş bir radyasyon faciası örneğidir. Radyasyon bulutları rüzgarın etkisi ile hareket ederek Avrupa ve Türkiye'nin kuzey bölgelerinin üzerinden geçmiş ve bilindiği üzere birçok olumsuz etkiler yaratmıştır. Dünyada yaşanmış büyük nükleer kazalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Dünya genelinde 1944-2001 yılları arasında 420 radyasyon kazası meydana gelmiş, bu kazalarda 3000 kişi yüksek dozda radyasyon almış, 133'ü ölmüştür.

Tablo 2. Dünya'da yaşanmış büyük nükleer kazalar

- Kyshtym - 1957 SSCB
- Windscale Yakıt Üretim Tesisi Kazası - 1957 İngiltere
- Three Mile Island Nükleer Santral Kazası -1979 ABD
- Tokaimura Yakıt Çevrim Tesisi Kazası- 1999 Japonya
- Wolsung Nükleer Reaktör Sızıntısı- Güney Kore
- Çernobil Nükleer Santral Kazası -1986 Sovyetler Birliği
- Goiania Radyoterapi Kazası-1987
- San Salvador-1998
- Endüstriyel Işınlama Tesisi Kazası-1990 İsrail
- Meksika Radyoterapi Kazası
- Kostarika Radyoterapi Kazası-1996
- İkitelli Radyasyon Kazası-1998
- Panama Radyoterapi Kazası-2001
- Polonya (Bialystok) Endüstriyel Işınlama Tesisi Kazası-2001

Ermenistan'daki Metsamor Nükleer Reaktörü sınırımıza yaklaşık 16 km, Bulgaristan'daki Kozloduy Nükleer Reaktörü yaklaşık 300 km, Romanya'daki Cernavo Nükleer Reaktörü de yaklaşık 300 km uzaklıktadır.

Ülkemizde TAEK tarafından Radyasyon Erken Uyarı Sistemi Ağı (RESA) kurulmuştur. RESA'nın amacı radyasyon kazalarına karşı önceden haber almaktır. Ülkenin tamamının donatıldığı bu sistem hiçbir yabancı katkısı olmadan tamamen kendi kaynaklarımızla yapılmıştır ve 24 saat kesintisiz ölçüm hizmeti verilmektedir.

Ülkemizde 1986 yılından günümüze kadar saptanmış olan radyasyon kazaları kronolojik olarak Tablo 3'de özetlenmiştir. Radyasyon kazaları ve şüphelerinin 172 no'lu telefona ihbar edilmesi bir vatandaşlık görevidir.

NÜKLEER SİLAHLAR VE ETKİLERİ

İlk nükleer silah 1942 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), İngiltere ve Kanada'nın katkılarıyla Manhattan Projesi adı altında üretilmiş ve 1945 yılında Japonya'nın Hiroşima ve Nagazaki kentlerinde kullanılarak (Şekil 1); birçok insanın ölümüne, birçoğunun sakat kalmasına ve daha sonraki nesillerde genetik bozukluklara

sebep olmuştur. Bu tarihten sonra nükleer tehlikeyi özellikle soğuk savaş yılları boyunca tüm dünya ülkeleri hissetmiş ve bu tehlike ile yaşamışlardır. ABD ve Rusya arasında yaşanan "Küba Krizi" sırasında Türkiye'de de bu tehlikenin sıcaklığı fazlaca hissedilmiş, dünya ise büyük bir felaketin eşiğinden dönmüştür.

Tablo 3. 1986'dan günümüze ülkemizdeki radyasyon kazaları

- **27/28.10.1986-Sivas;** 3 kişi etkilenmiştir.
- **01.05.1987-Murgul;** 2 kişi,
- **11.06.1997-İstanbul;** Bir kişinin I-192 kapsülü yutup, 15saniyede çıkarması sonucu meydana gelmiştir.
- **Aralık 1998 ve Ocak 1999-İstanbul;** Co-60 tele-terapi kaynaklarının hurda metal olarak satılması sonucu farkında olunmadan zırhsız Co-60 kaynağından yayılan radyasyona maruz kalınmıştır. Bu kişilerde Akut Radyasyon Sendromu görülmüştür. Yedisi çocuk olmak üzere 18 kişi hastaneye kaldırılmıştır.
- **04.03.2000-İstanbul;** Ir-192 kaynağının açıkta kalması sonucu iki kişi radyasyona maruz kalmıştır.
- **11.07.2000-İstanbul;** Bir kişi sol eliyle radyasyon yayıcı parçayı tutmuş ve bir süre sonra rahatsızlanmıştır.

Şu anda dahi aynı nükleer füze tehlikesi sürmesine rağmen, dünyada sanki böyle bir tehlike yokmuş gibi bir hava hakimdir ve halen nükleer füzeler yok edilmemiştir. Rusya Devlet Başkanı Putin yaptığı açıklamada "24 adet çanta formunda nükleer bombanın bulunamadığını" dünyaya açıklamıştır.

Nükleer silahlar, Irak'ın işgali sırasında ABD tarafından da kullanılmıştır. Tank savar roketlerinde tank zırhını delmek için azaltılmış dozda nükleer madde kullanıldığı da bilinmektedir. Radyasyon yayan bu maddelerin etkileri; yine ABD'li araştırmacılara göre Irak'taki çocukların kanser oranlarında önümüzdeki yıllarda artışına neden olacak kadar fazladır.

Özellikle teröristlerin kullanıldığı "Kirli Bomba", hem patlayıcının patlama etkisinden hem de radyasyon etkisinden yaratılmak için kullanılmaktadır.



Şekil 1. 1945 yılında atom bombası sonrası Japonya

Bir nükleer silahın etkisini belirleyen çeşitli koşullar bulunmaktadır:

1. Kullanılan nükleer silahların birer birer ve toplam olarak güçleri,

2. Nükleer silahın türü,

3. Nükleer patlamanın türü,

4. Hedefin niteliği (kent-kırsal alan),

5. Yer şekilleri (dağlık, düz arazi),

6. Nüfus yoğunluğu ve patlama alanındaki dağılımı,

7. Nükleer saldırı sırasında ve sonrasında insanların yararlanabileceği sığınakların niteliği ve niceliği ile o anda insanların davranış biçimi,

8. Patlamanın gerçekleştiği saat, gün ve mevsim,

9. Hava koşulları,

Nükleer silahlar insan sağlığını beş farklı yolla etkilerler:

1. Güçlü ve parlak ışığın etkisi : Oluşan güçlü ve parlak ışık geçici körlüğe neden olur. Örneğin; bir megatonluk bir patlamanın ışığı gündüz 21 km, gece ise 85 km ötede bulunanlarda geçici körlük yapar

2. Darbe etkisi : Darbeye bağlı ölümler dolaylı ve dolaysız biçimde olabilir. Ölümler; yıkılan yapıların enkazı altında kalma, yüksek ve ani basınç nedeniyle hemoraji ve organ rüptürleri, rüzgar sonucu binalardan dışarı fırlama ve toz bulutundan boğulmaya bağlıdır.

3. Isı etkisi : Patlama sonrasında termal radyasyona bağlı olarak, önce X ışınları yayılır, sonra birkaç saniye süren uzun dalga enfraruj ya

da görünebilen ışınlar oluşur. Bu ikinci tür ışınlar deri yanıklarına, yangınlara ve körlüğe neden olur (Şekil 2). Termal enerjinin emilmesi sonunda oluşan deri yanıkları daha tehlikelidir. Ayrıca termal radyasyon büyük orman yangınlarına neden olabilir.



Şekil 2. Radyosyana bağlı deri yanığı

4. Radyasyon etkisi : Nükleer patlamadan hemen sonra nötronlar, gama ışınları, alfa ve beta parçacıkları açığa çıkar. Ani radyasyon etkisi ilk birkaç dakika içinde oluşan radyasyon türüdür. Radyasyona maruz kalan hücrelerin normal işlevleri değişikliğe uğrar veya yok olurlar; kromozomlar parçalanır, hücreler şişer ve ödem oluşur (Şekil 3).

Bazı radyoaktif maddeler bir süre mantar biçimindeki bulutlar ile yukarı yükselip, birkaç dakika sonra yere inerler (Şekil 4). Serpinti, patlamanın olduğu çevreye doğru olur. Daha yukarılara çıkan ve rüzgarla savrulan radyoaktif parçacıklar ölüm tehlikesini çok uzaklara bile taşıyabilirler. Hatta bazı parçacıklar stratosfere çıkıp yıllar sonra yeryüzüne inerler ve patlama bölgesinin çok uzağındaki yerleri bile tehdit eder ve su ve yiyecekleri kirleten radyoaktif maddeler insan, hayvan ve bitkilerde büyük zararlara neden olurlar.



Şekil 3. Ellerde radyasyonun etkisine bağlı şişme ve ödem

5. Diğer : Nükleer silahları diğer etkileri kısaca şöyle özetlenebilir:

a) Elektromagnetik dalgalar, radyo ve radar sinyalleri ile iletişimin engellenmesi,

b) Ozon tabakasını etkilemesi,

c) Kanserojen ve teratojen etki yaratması,

d) Çevre kirliliğine yol açması,

e) Toplum düzeninin sarsılması, otoriteye güvensizlik yaratması.

Yukarıda belirtildiği üzere radyasyona maruz kalınması insanlarda akut ve kronik etkiler oluşturmaktadır. Akut etkiler maruz kalınan radyasyonun şiddetine göre yanıklara, ölüme sebebiyet verirken, daha az temas ve serpinti etkisiyle **akut radyasyon sendromu** oluşabilmektedir.

Akut radyasyon sendromu oluşan insanlarda görülen etkiler dört ana başlık altında toplanabilir:

1. Hematopoetik etkiler : Kemik iliği depresyonuna bağlı olarak 2-3 hafta süren bu etki sonucu kanama, enfeksiyonlara duyarlılık, kilo kaybı, saç dökülmesi vb semptomlar görülür.

2. Gastrointestinal etkiler : Kanama, diyare, kusmaya bağlı aşırı sıvı kaybı saptanır.

3. Nörovasküler etkiler : Tansiyon düşmesi, bilinç kaybı, kafa içi basınç artışı, koma ve ölüm saptanabilir.

4. Kronik etkiler : Katarakt, kanser vakalarında ve kalıtımsal bozukluklarda artışa yol açabilir.



Şekil 4. Atom bombası sonrası oluşan tipik mantar bulutu

RADYASYONA MARUZİYETTE YAKLAŞIM VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Radyasyona maruz kalma veya yaralanma durumunda yaklaşım ve tedavi prensipleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Olay yerinden kurtarma: Yüksek radyasyonlu alanlarda sadece hayat kurtarma önlemleri uygulanır. Yaralı özel korumalı, giysili ve eğitimli personel tarafından olay yerinden hızla uzaklaştırılır. Kurtarma personeli de risk altında olduğundan gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır.

2. Tespit : Radyasyon tespit cihazı ile kişinin dışarıdan maruz kaldığı doz tespit edilir.

3. Önceliklendirme : Hastalarda kusmanın saptanması olayın ileri boyutta olduğunu ifade eder. Triyaj, yaralıları üç gruba ayırarak uygulanır:

a) Yüksek maruziyet + travma + yanıklar

b) Olası veya dıştan maruziyet

- Vücudunun tümü maruz kalanlar
- Vücudunun bir kısmı maruz kalanlar
- Radyonüklidlerle bulaşma olanlar

c) Sadece düşük doz maruziyet riski olup, başka etki saptanmamış olanlar.

4. Arındırma : Amaç hastaya dıştan radyasyon bulaşmasını gidermek ve maruziyeti kesmek ile sağlık personeline bulaşmasını önlemektir. Sırayla "ıslat - soy - yıka - giydir" prensibine göre tatbik edilir. Bilinçsiz hastalarda da elbiseler hızla çıkartılıp, işleme devam edilir.

5. Profilaksi : Bu amaçla iyot tabletleri alımı kullanılır. Böylece iyonize iyot alımı önlenir ve tiroid dokusu korunur. Olası radyasyon temasından altı saat önce alımı en etkili sonucu verir. Olaydan 10 saat sonra alınması hiçbir fayda sağlamaz. Bir tableti 24 saat korur. Başka dokulara hiç faydası yoktur.

6. Semptomların giderilmesi : Travmatolojik müdahale, yanık tedavisi yapılır. Hemoraji ve enfeksiyon kontrolü sağlanır.

NÜKLEER SİLAHLARDAN KORUNMA VE EĞİTİM

Toplumu radyoaktif ve nükleer olaylardan haberdar etmek ve tıbbi yanıtın seviyesini belirlemek amacıyla **Uluslararası Nükleer Olay Seviyesi** olarak bilinen bir sınıflama kullanılmaktadır. Bu seviyelendirme özellikle nükleer reaktör kazaları ve riskleri açısından önemlidir. KBRN silah uygulanması veya nükleer kaza olması halinde halkın korunması son derece zordur. Halk kitle iletişim araçlarından gelen uyarılara harfiyen uymak zorundadır. Sığınakların malzeme durumu sürekli güncellenmeli ve hazır durumda olmalıdır.

Arındırma en önemli aşamadır. Arındırılmamış hiçbir hastaya tıbbi tedavi başlanmamalıdır. Hem bulaşma devam ettiği için yaralı daha çok radyasyona maruz kalmakta hem de sağlık personeli risk altına girmektedir.

Koruma materyali olarak su, sıvı parafin veya plastik gibi yüksek miktarda hidrojen içeren materyaller ya da bu materyaller içinde bulunan yüksek absorpsiyon kapasiteli kurşun, boron ve lityum içeren ekipmanlar kullanılır.

Korunmada en önemli aşama eğitimdir. Ülkemizde sivillere yönelik bazı eğitimler yürütülmektedir. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'nda (RSHMB)

2001 yılından beri sağlık ekiplerine verilen "Kitle İmha Silahlarına Karşı Koyma ve Kişisel Korunma" (KİS4K) adlı tatbiki KBRN kursu halen yılda iki defa olmak üzere sağlık ekiplerinin eğitimine devam etmektedir (Şekil 5). KİS4K kursuyla teorik ve pratik eğitim vermekte, Sivil Savunma ve Türk Silahlı Kuvvetleri ilgili personeli tarafından da gerek donanım ve gerekse bilgi aktarımı yönünden desteklenmektedir. Şu ana kadar bu kurstan 400'e yakın doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli mezun olmuşlardır. Bu kursa katılmak isteyen diğer kurum ve kuruluşlara da kontenjan ayrılmaktadır.

2005 yılında RSHMB ve GATA Komutanlığı işbirliğiyle birlikte Uluslararası NBC Sempozyumu düzenlenmiştir. RSHMB'de KBRN konusunda yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

1. Eğitim:

a) KİS4K eğitici eğitimi kursu

b) Kurum dışı eğitim ve konferans desteği

2. Planlama:

a) NATO Zirvesinde hastane ve diğer birimlerin planlanması

b) Malzeme alımı ve strateji tayini

3. Danışmanlık:

a) Hastane, havaalanı, kimyasal veya nükleer tesisi olan merkezlerin hazırlıkları ve planlaması.

b) KBRN'yi içeren konularda diğer kurumlara destek verilmesi

4. Laboratuvar hizmetleri:

a) Biyolojik silah tespit laboratuvarı

b) Kimyasal silah teşhis laboratuvarı.

SONUÇ

Sonuç olarak; gerek kaza sonucu gerekse kimyasal silah olarak nükleer enerjinin yaygınlaşması hem çevre hem de toplum açısından büyük risk yaratmaktadır. Ülkenin savunmasında yer alan örgütler yanı sıra sağlık sektöründe görev alan kuruluşlar da bu tehlikeli ajanlara karşı her an hazırlıklı olmalıdır.



Şekil 5. RSHMB tarafından düzenlenen KİS4K kursu katılımları

KAYNAKLAR

1. Barbera JA, Macintyre AG, Barbard J, McIntire A. Jane's Mass Casualty Handbook: Hospital, Emergency Preparedness and Response, 2003.

2. Kozlow C, Sullivan J. Jane's Facility Security Handbook, 2002.

3. Radiological Dispersion Device (Dirty Bomb), WHO/RAD Information Sheet, February, 2003.

4. Health Protection Guidance in the Event of a Nuclear Weapons Explosion, WHO/RAD Information Sheet, February, 2003.

5. Stuts DR, Ulin S. Hazardous Materials Injuries: Handbook for Pre-Hospital Care, Bradford Com. Cop. Maryland. USA.1982.

6. www.taek.gov.tr

DERLEME

Cilt 63, No 1,2,3 S : 145 - 150
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

TEHLİKELİ MATERYALLERİN GÜVENLİ TAŞINMASI

Özge ÖNCÜL[1] Demet YUMUŞAK[1]

ÖZET

Tehlikeli materyal kapsamına giren maddelerin hem uluslararası hem de ulusal sınırlarda taşınması sırasında zaman zaman çeşitli problemler yaşanmaktadır. Bu materyallerle meydana gelebilecek herhangi bir kazanın insan ve hayvan sağlığını tehdit etmesi yanında, çevreyi ve eşyaları kontamine etme olasılığı da bulunmaktadır. Tehlikeli materyallerin taşıdığı bu riskler, ulusal ve uluslararası düzenlemelere gidilmesine ve çeşitli kısıtlamalar getirilmesine neden olmuştur. Bu makalede tehlikeli materyalin tanımı ile özellikle enfeksiyöz materyallerin taşınmasıyla ilgili uluslararası düzenlemeler ve ülkemizde uygulanan mevzuat hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tehlikeli materyal, taşımacılık

SAFETY SHIPPING OF DANGEROUS GOODS

SUMMARY

During international and also national transportation of goods which are in scope of dangerous materials, various problems have been faced at times. It is highly possible to have an accident which would threaten human and animal health, also could contaminate environment and properties during the transportation of that kind of materials. These risks caused to enforce national and international regulations and limitations for shipping dangerous goods. In this study, we aimed to give information about identification of dangerous goods, international regulations especially those are related to the transportation of infectious materials and national legislation are applied in our country.

Key Words: Dangerous goods, transporting

GİRİŞ

Ekonomik gelişmenin sağlanmasında taşımacılık çok önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde taşımacılık; kara, demir, deniz ve hava yolu ile ulusal ve uluslararası olarak yapılabilmektedir. Bu şekilde daha fazla sayıda kişi ve ülkeye ulaşmak mümkün olmakta ve her türlü malzeme dünyanın en uzak noktalarına kadar ulaşabilmektedir.

Taşınan malzemeler arasında sağlığı, güvenliği, eşyayı veya çevreyi riske etme yeteneğinde olabilecek maddeler "tehlikeli materyal" adı altında toplanmakta ve taşınması ile ilgili olarak hem ulusal hem de uluslararası özel düzenlemelere ihtiyaç göstermektedir.

Tehlikeli materyallerin taşınması konusunda ilk kurallar 1893 yılında demiryolu taşımacılığı ile ilgili uluslararası düzenlemelerin yayınlanmasıyla başlamıştır. En büyük deniz faciası olarak tarihe geçen ve 1912 yılındaki Titanik Kazası'ndan sonra tehlikeli materyallerin deniz yoluyla taşınması konusundaki düzenlemeler gündeme gelmiştir. 1950 yılında Uluslararası Hava Taşıma Birliği'nin (IATA) kurulmasından sonra havayolu taşımacılığı, 1957 yılında ise

[1]R.S. Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hast. Araş. Müd., R.S. Ulusal Tip Kültür Koleksiyonu Lab., Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Özge ÖNCÜL, R.S. Hıfzıssıhha Mer.Bşk, Salgın Hast.Arş.Müd., R.Saydam Ulusal Tip Kültür Koleksiyonu Lab., Cemal Gürsel Cad. No:18, 06100 Sıhhıye-Ankara
Tel: +90 312 458 21 71 Fax: +90312 458 23 87 e-posta: ozoncul@yahoo.com, ozgoncul@gmail.com.tr

karayolu taşımacılığıyla ilgili düzenlemeler yayınlanmıştır.

ULUSLARARASI DÜZENLEMELER

Birleşmiş Milletler Turuncu Kitabı

1945 yılında uluslararası ekonomik, sosyal, kültürel ve insani problemleri dayanışma ile çözmek barışı sağlayarak ekonomik gelişmeyi arttırmak ve iletişimi geliştirmek amacıyla elli ülkenin katılımıyla Birleşmiş Milletler (BM) kurulmuştur. BM bünyesinde tehlikeli materyallerin taşınması ile ilgili temel şartları ortaya koymak ve tavsiyeler de bulunmak üzere bir uzmanlar komitesi oluşturulmuştur. Bu komite tarafından hazırlanan tavsiyeler "Birleşmiş Milletler Turuncu Kitabı" adı ile yayınlamaktadır. Tavsiyelere uymakta yasal bir zorunluluk bulunmamakta, her ülke ayrıca kendi ulusal düzenlemesini yapmaktadır. Bu tavsiyelerde güvenli taşımayı kolaylaştırıcı ihtiyaçların saptanması yanında, gönderen, taşıyan ve alan arasındaki işbirliğinin önemi de vurgulanmaktadır.

Uzmanlar komitesi, Uluslararası Hava Taşıma Birliği (IATA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Dünya Federasyonu Kültür Koleksiyonu (WFCC) gibi uluslararası organizasyonlardan ve Birleşik Devletler Taşıma Bölümü (DOT), Birleşik Devletler Posta Servisi (USPS), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Mesleki Sağlık ve Güvenlik Yönetimi (OSHA) gibi ulusal organizasyonlardan danışmanlık almaktadır.

Birleşmiş Milletler Uzmanlar Komitesi tarafından önerilen tavsiyeleri içeren BM Turuncu Kitabı ilk olarak 1956 yılında yayınlanmıştır. Kitap, temel olarak tehlikeli materyallerin sınıflandırılması, paketlenmesi, işaretlenmesi, etiketlenmesi ve belgelenmesi hakkında tavsiyeler içermektedir. Bu tehlikeli materyallerin taşınmasıyla ilgili üç model düzenlemesi bulunmakta, taşıma yolları farklı dahi olsa, bu düzenlemelerin ulusal ve uluslararası düzeyde tek tip olmasını sağlayan temel ilkeler belirlenmektedir. Ulusal ve uluslararası organizasyonlar, bu temel ilkelere bağlı kalarak düzenlemeleri geliştirmek ve yenilemekten sorumludurlar. Kitabın içeriğinde yapılan değişiklikler, o yıl ek olarak yayınlanmakta, böylece tüm dünyada uyum sağlanmaya çalışılmaktadır.

Model düzenlemesi; sınıfların tanımlarını, sınıflama prensiplerini, başlıca tehlikeli materyallerin listesini, genel paketleme kurallarını, test yöntemlerini, işaretleme, etiketleme ve taşıma belgelerini içermekte olup, bu modeller şunlardır:

1) ADR (Tehlikeli materyallerin karayolu ile taşınması için gereken tavsiyeler)

2) RID (Tehlikeli materyallerin demiryolu ile taşınması için gereken tavsiyeler)

3) ADN (Tehlikeli materyallerin deniz ve hava yolu ile taşınması için gereken tavsiyeler)

Bu düzenlemelerin amacı öncelikle tehlikeli materyallerin taşınması sırasında herhangi bir kaza meydana gelmemesini sağlamak, kaza olması halinde ise hasarın mümkün olduğunca azaltılmasına yönelik tavsiyeleri kullanıcılara bildirmektir.

BM Turuncu Kitabında tehlikeli materyal kapsamında yer alan materyaller dokuz sınıf altında toplanmıştır (Tablo-1). Bu tehlikeli materyal sınıflarının her biri için ayrı bir BM numarası bulunmaktadır. Numaralandırma sistemi ile dil engelinin aşılması sağlanmıştır.

Tablo 1. Tehlikeli materyallerin sınıflandırması

Sınıf / Bölüm	Tehlikeli Materyal
1	Patlayıcılar
2	Gazlar
3	Alev alıcı sıvılar
4	Alev alıcı katılar
5.1	Oksidlenen maddeler
5.2	Organik peroksitler
6.1	Toksik maddeler
6.2	Enfeksiyöz maddeler
7	Radyoaktif maddeler
8	Yakıcı maddeler
9	Sınıflandırılamayan tehlikeli maddeler

İnsan veya hayvanlarda hastalığa neden olduğu bilinen veya tahmin edilen canlı mikroorganizmaları içeren enfeksiyöz maddeler BM Turuncu Kitabının 6. Sınıf 2. Bölümünde sınıflandırılmıştır. Kitabın 2006 yılında yayınlanmış olan en son versiyonunda enfeksiyöz maddelerin

tanımlanması, sınıflandırılması ve gönderilmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

a) Tanımlar : Enfeksiyöz madde başlığı altında dört tanım bulunmaktadır.

Enfeksiyöz madde : Patojen içerdiği tahmin edilen veya bilinen maddelerdir. Patojenler; mikroorganizmalar (bakteri, virüs, riketsia, parazitler, mantar dahil) ve insan veya hayvanlarda hastalığa neden olabilen mesela prion gibi etkenlerdir.

Kültürler : Patojenlerin isteğe bağlı olarak üretilmesiyle elde edilmektedirler.

Hasta örnekleri: Hayvan ve insanlardan direkt olarak toplanan materyallerdir. Fakat salgı, sekresyon, kan ve kan komponentleri, doku ve doku sıvısı silgiçleri, araştırma, teşhis, araştırma aktiviteleri, hastalık tedavi ve önleme örnekleri gibi maksatlar için taşınan vücut parçaları ile sınırlı değildir.

Tıbbi ve klinik atıklar : Biyolojik araştırmadan veya insan veya hayvanların tıbbi tedavisinden elde edilen atıklardır.

b) Sınıflandırma : Enfeksiyöz materyallerin Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan risk gruplarına göre sınıflandırılması değiştirilerek, taşınması sırasında meydana gelebilecek maruz kalmaya göre Kategori A ve B olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyöz maddelerin taşınması sırasında göz önüne alınması gereken tavsiyeler her üç taşıma modeli için de aynıdır.

Kategori A : Taşınırken maruz kalındığında sağlıklı insan veya hayvanlarda kalıcı sakatlık, hayatı tehtid edici veya öldürücü hastalık yapabilen maddelerdir.

Bu kriterleri karşılayan enfeksiyöz madde örnekleri Tablo 2'de verilmiştir. Enfeksiyöz maddelere Kategori A'da bulunanlarla aynı kriterleri taşıyan fakat bu tabloda henüz görünmeyen yeni veya daha sonra ortaya çıkabilecek patojenlerde dahildir.

Bu enfeksiyöz maddeler ayrıca uygun taşıma ismi ve BM sayısına göre tekrar sınıflandırılmaktadır:

- Sadece insanları etkileyen enfeksiyöz maddeler : BM 2814
- Sadece hayvanları etkileyen enfeksiyöz maddeler : BM 2900

BM 2814 vaya BM 2900 ayırımı kaynağın insan vaya hayvan olmasına bağlı olarak gelişen semptomlar, tıbbi hikaye, endemik lokal durum, kaynağın insan veya hayvan olma durumu ile ilgili olarak profesyonel karara dayanmaktadır.

Kategori A'da yer alan enfeksiyöz maddeleri içeren klinik atıklar da BM 2814'e veya BM 2900'a uygun olarak ayrılmalıdır.

Taşınacak patojenin veya atığın hangi kategoride yer aldığının tam olarak belirlenemediği şüpheli durumlarda, Kategori A'da yer alıyormuş gibi işlem yapılması önerilmektedir.

Kategori B : Kategori A kriterlerini taşımayan enfeksiyöz maddelerdir. Bu maddeler taşınırken BM 3373'ün uygun taşıma ismi; biyolojik madde Kategori B sınıfında bulunduğu veya tanı örneği mi klinik örnek mi olduğu belirtilmelidir. 2007 yılına kadar bu isimlerden biri kulanılabilir.

Klinik atık içeren Kategori B enfeksiyöz maddeler ise BM 3291'e uygun olarak sınıflandırılmaktadır.

c) Paketleme : Mikroorganizmaların güvenli paketlenmesi ve taşınması ile ilgili iki genel paketleme talimatı (PT) bulunmaktadır. Kategori A için PT 602, Kategori B için PT 650 tavsiye edilmektedir.

PT 650 (Temel Üçlü Paketleme Sistemi): Hemen her ulusal ve uluslararası düzenlenmede bulunmakta ve Kategori B'de yer alan, BM numarası 3373 olan enfeksiyöz maddeler için kullanılmaktadır. Sistem birincil kap, ikincil kap ve sıkı dış kap olmak üzere üç kattan oluşmaktadır. Öncelikli olarak gönderilecek materyal su geçirmez, sızdırmaz birincil bir kaba konulmalı ve herhangi bir kırılma durumunda tüm sıvıyı absorbe edecek yeterli miktarda absorban materyal ile sarılmalıdır. Birincil kab daha sonra dayanıklı, su geçirmez ikincil bir kaba yerleştirilmelidir. İkincil kab son olarak fiber, köpük, kalın mukavva veya tahta gibi sıvı, travma ve basınç etkilerine dayanıklı dış taşıma kabına yerleştirilmelidir.

Tablo 2. Kategori A'ya dahil edilen enfeksiyöz madde örnekleri

BM sayısı ve uygun taşıma ismi	**Mikroorganizmalar**	
BM 2814	*Bacillus anthracis* (yalnız kültür)	Japanese Encephalitis virüs (yalnız kültür)
Yalnız insanı etkileyen	*Brucella abortus* (yalnız kültür)	Junin virüs
enfeksiyöz maddeler	*Brucella melitensis* (yalnız kültür)	Kyasanur Forest disease virüs
	Brucella suis (yalnız kültür)	Lassa virüs
	Burkholderia mallei–Pseudomonas mallei–Bezler (yalnız kültür)	Machupo virüs
	Chlamydia psittaci - avian suşlar (yalnız kültür)	Marburg virüs
	Clostridium botulinum (yalnız kültür)	Monkeypox virüs
	Cocccidioides immitis (yalnız kültür)	*Mycobacterium tuberculosis* (yalnız kültür)
	Coxiella burnetii (yalnız kültür)	Nipah virüs
	Crimean-Congo hemorrhagic fever virus	Omsk hemorrhagic fever virüs
	Dengue virüs (yalnız kültür)	Poliovirüs (yalnız kültür)
	Eastern equine encephalitis virüs(yalnız kültür)	Rabies virüs (yalnız kültür)
	Escherichia coli, verotoxigenic(yalnız kültür)	*Rickettsia prowazekii* (yalnız kültür)
	Ebola virüs	*Rickettsia rickettsii* (yalnız kültür)
	Flexal virüs	Rift Valley fever virüs (yalnız kültür)
	Francisella tularensis (yalnız kültür)	Russian spring-summer encephalitis virüs (yalnız kültür)
	Guanarito virüs	Sabia virüs
	Hantaan virüs	*Shigella dysenteriae* type 1 (yalnız kültür)
	Renal sendromlu hemorajik ateşe neden olan Hanta virüs	Tick-borne encephalitis virüs (yalnız kültür)
	Hendra virüs	Variola virüs
	Hepatitis B virüs (yalnız kültür)	Venezuelan equine encephalitis virüs (yalnız kültür)
	Herpes B virüs (yalnız kültür)	West Nile virüs (yalnız kültür)
	Yüksek patojenik avian influenza virüs(yalnız kültür)	Yellow fever virüs (yalnız kültür)
	Human immunodeficiency virus (yalnız kültür)	*Yersinia pestis* (yalnız kültür)
UN 2900	African swine fever virüs (yalnız kültür)	
Yalnız hayvanları	Avian paramyxovirüs Type 1-Velogenic Newcastle disease virüs (yalnız kültür)	
etkileyen enfeksiyöz	Classical swine fever virüs (yalnız kültür)	
maddeler	Foot and mouth disease virüs (yalnız kültür)	
	Goatpox virüs yalnız kültür)	
	Lumpy skin disease virüs (yalnız kültür)	
	Mycoplasma mycoides, Contagious bovine pleuropneumonia (yalnız kültür)	
	Pes des petits ruminants virüs (yalnız kültür)	
	Rinderpest virüs (yalnız kültür)	
	Sheep-pox virüs (yalnız kültür)	
	Swine vesicular disease virüs (yalnız kültür)	
	Vesicular stomatitis virüs (yalnız kültür)	

Dış paket üzerinde alıcı ve gönderen ismi, adresi ve telefon numarası, materyalin BM taşıma ismi, BM numarası, depolanması için gereken sıcaklığı gösteren bir adres etiketi olmalıdır. Eğer dış paket bir üst paket ile paketlenmişse (örneğin kuru buz) hem dış paket hem üst paket bu bilgileri taşımalı ve üst pakette "iç paketler tanımlanan özelliklerle uyumludur" etiketi olmalıdır. Gerekli olan nakliye dökümanları nakliye şirketinden elde edilerek dış pakete yapıştırılır. Gerekiyorsa giriş ve/veya çıkış izni ve/veya açıklaması olmalıdır. Materyali tanımlayan ve belirleyen örnek bilgi formları, mektuplar ve diğer bilgi verici dökümanlar paketin yanına konmalıdır. Paketin talimatta belirtilen 1.2 metre düşme testinden geçmesi yeterlidir.

PT 602 : Kategori A'da yer alan, BM numarası 2814 ve 2900 olan enfeksiyöz maddelerin taşınması için kullanılmaktadır. Temel sızdırmaz kap, sızdırmaz ikincil paketleme ve dış paketle-

meyi içermektedir. Ayrıca 9 m düşme testi, delme testi ve suya batırma testini geçmesi ve BM tavsiyelerine uygun olarak işaretlenmesi gerekmektedir.

İki talimatın ortak yanları birincil ve ikincil paket arasında absorban materyalin olmasıdır.

d) İşaretleme - Etiketleme: Kategori A'da yer alan mikroorganizmalardan yalnız insanları etkileyen enfeksiyöz maddeler için BM 2814, yalnız hayvanları etkileyen enfeksiyöz maddeler için BM 2900, Kategori B için ise BM 3373 numaraları kullanılmaktadır.

Taşınacak materyalin mutlak tanımlayıcı bir ismi olmalıdır. Örnek olarak "insanları etkileyen enfeksiyöz madde" gibi. Paketin şekli ne olursa olsun aynı format ve hacimde etiketlenmeli, Sınıf/Bölüm'ü gösteren etiket olmalıdır.

e) Belgeleme: Gönderici tarafından "Tehlikeli Materyal Açıklama Formu" doldurulmalı, gönderilen materyalin uygun taşıma ismi, sınıf veya bölümü, BM numarası, paketleme grubu belirtilmelidir. BM numarası uygun taşıma ismini takip etmelidir. Örnek olarak "insanı etkileyen enfeksiyöz madde, sınıf 6.2, BM 2814, PT 602" yada "diagnostik örnek, sınıf 6.2, BM 3373, PT 650" şeklinde yazılmalıdır.

Dünya Posta Birliği Kararları

Ülkeler arasında haberleşmeyi geliştirmek, kültürel, ekonomik ve sosyal alanda işbirliğini en yüksek seviyeye ulaştırmak amacıyla kurulmuştur. Uluslararası bir birlik olup, üye devletler tarafından Dünya Posta Birliği Anlaşması'nın esasları belirlenmiş ve 1874 yılında ilk genel kurul kanunları imzalanmıştır. 1948 yılından beri Birleşmiş Milletler Teşkilatı'nın bir ihtisas organı olarak çalışmakta ve Birleşmiş Milletler Tavsiyeleri'ni uygulamaktadır. Türkiye'de bu birliğe üyedir.

Dünya Posta Birliği Kararları PTT Genel Müdürlüğü Uluslararası İlişkiler Dairesi Başkanlığı tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. İçeriğinde Mektup Posta Tüzüğü, Koli Posta Tüzüğü ve Posta Ödeme Hizmetleri Tüzüğü ile ilgili maddeler bulunmaktadır.

a) Mektup Posta Tüzüğü : Bu Tüzüğün Bölüm D Özel Hizmetler Madde 44'ü "Kabul Edilebilir Biyolojik Maddeler"e ayrılmıştır.

1) Bozulabilir biyolojik maddeler, bulaşıcı maddeler, bulaşıcı maddeleri soğutmak amacıyla kullanıldığında katı karbondioksit, sadece resmi olarak tanınan kalifiye laboratuvarlar arasında posta ile alınıp verilebilir. Uluslararası Hava Taşımacılığı Birliği (IATA) Tehlikeli Mallar Düzenlemeleri'nde belirtildiği gibi ulusal kanunlara ve Uluslararası Sivil Havacılık Örgütü (ICAO) teknik talimatlarına tabii olarak "uçak ile taşınmak üzere kabul edilebilir" ifadesi bulunmaktadır.

2) Tüzüğün ilgili hükümlerine göre hazırlanan ve ambalajlanan bozulabilecek maddeler ile radyoaktif maddeler öncelikli gönderilerin veya mektupların tarifesine ve taahhüd ücretine tabiidir. Bu maddeler için ek ücrete izin verilir.

2.1) Bozulabilir biyolojik maddeler ve bulaşıcı maddelerin kabulü bu gönderileri gerek karşılıklı ilişkilerinde gerek tek yönlü kabul etmek için anlaştıklarını bildiren posta idareleri arasındaki ilişkilerle sınırlıdır.

2.2) Bu tür madde yada materyaller en seri yoldan ve gerekli uçak ek ücreti alınmak kaydıyla normal olarak hava yolundan gönderilir ve teslim sırasında öncelik verilir.

Madde T 412 : Bozulabilir biyolojik maddeler kapsayan gönderilerin kabul koşulları ve belirlenmesi ile ilgilidir.

Madde T 413 : Bulaşıcı madde kapsayan gönderilerin kabul koşulları ve belirlenmesi ile ilgilidir.

b) Koli Posta Tüzüğü : Bu Tüzüğün Bölüm E; Özel Hizmetler ve Gümrük İşlemleri başlığı altındaki 25. Maddesi "Kabul Edilmeyen Gönderiler, Yasaklar"la ilgilidir. Madde 2'de tüzüklerde yer alan istisnalar hariç patlayıcı, yanıcı veya diğer tehlikeli maddeler ve radyoaktif maddelerin her tür gönderiye konulmasının yasak olduğu belirtilmektedir. Mektup Postası Tüzüğü Madde 44'te belirtilen biyolojik maddeler bu yasağın kapsamı dışında bırakılmıştır. Ayrıca Madde 2.6'da yapısı veya ambalajı itibariyle çalışanlar için tehlikeli olabilecek, diğer posta gönderileri ile ortamı kirletebilecek veya bozabilecek maddelerin

de gönderilmesinin yasak olduğu belirtilmektedir.

ÜLKEMİZDE POSTA VE PTT MEVZUATI

Dünya Posta Birliği Kararlarında ülkelerin kendilerinin belirlediği ulusal düzenlemelerle ilgili maddelerin de bulunduğu görülmektedir. Her ülke kendi içinde bulunduğu koşullara uygun olarak ulusal taşıma kurallarıyla ilgili yasal düzenlemeler ve sınırlamalar yapabilmektedir. Ülkemizde halen mevcut olan Posta Kanunu Bölüm III Yasaklar Madde 41-I'de "Tabiat ve mahiyetleri veya ambalajları dolayısıyla kişileri tehlikeye düşürebilecek, posta maddelerini kirletecek veya bozabilecek, parlayıp alevlenebilecek veya patlayabilecek ve bunlara benzer tehlikeli maddelerin posta ile gönderilmesi yasaktır" denmektedir. Mektup Postası Gönderileri Yönetmeliği Madde 106'da ve İstisnaları Madde'sinde posta ile gönderilmesi yasak olan maddeler bulunmaktadır.

Posta Koli Yönetmeliği Yasak Maddeler başlığı altındaki Madde 67'de bozulabilecek biyolojik maddeler ve radyoaktif maddelerin posta kolileri içinde gönderilmesinin yasak olduğu tanımlanmıştır. Bu maddelerin gönderilmesi durumunda "Yurt dışı ilişkilerde Dünya Posta Kongresi Posta Kolileri Anlaşması hükümlerine uyulur" ifadesi bulunmaktadır. Ancak bu tür enfeksiyöz materyallerin yurt içinde taşınması ile ilgili açıklayıcı ve belirleyici herhangi bir madde bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; ülkemizdeki mevzuatın yurt içindeki enfeksiyöz materyallerin sürekli taşınmasını sağlayacak şekilde güncellenmesi gerekmektedir. Bu nedenle Posta Koli Yönetmeliği'nde yurt dışı ilişkilerde uygulanan Dünya Posta Kongresi Posta Kolileri Anlaşması Hükümleri'nin yurt içinde de enfeksiyöz maddelerin taşınması ile ilgili olarak uygulanmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. www.who.int/csr/resources
2. www.nphl.org/TransportationofDangerousGoods-/wen.pdf.pdf
3. www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr_e.html
4. www.iata.org
5. http://pttcininyeri.sitemynet.com
6. www.ptt.gov.tr/uluslararasi/uye/upu.htm
7. www.upu.int/letter_mail/en/conspectus_letter_post_en.pdf
8. www.phppo.cdc.gov/n/tn/pdf/2006/2006 regUpdates.pdf
9. www.wfcc.info
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi Ankara, 2004

ARAŞTIRMA

Cilt 63, No 1,2,3 S : 151 - 156
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

IN VITRO REACTIVATION POTENCY OF NEWLY DEVELOPED OXIMES K027 AND K048

Kamil KUCA[1] Jiri CABAL[1] Daniel JUN[1]
Martina HRABINOVA[1] Jiri KASSA[1]

ABSTRACT

In 2003, we have developed two promising acetylcholinesterase (AChE; EC 3.1.1.7) reactivators – K027 and K048. Both of them were designed as derivatives of HI-6 and trimedoxime (TMB-4). They consist of two quaternary pyridinium rings, one oxime group in the position four at the first pyridinium ring, one carbamoyl group at the position four at the second pyridinium ring and they differ just in the length of the connection chain between both pyridinium rings (K027 – three-methylene bridge, K048 – four-methylene bridge). In our study, we would like to show their potency to reactivate *in vitro* AChE inhibited by nerve agent tabun (GA). We have used rat and human brain cholinesterases as the appropriate source of the enzyme. As resulted from this work, there are differences in the course of the reactivation process between rat and human species. Owing to this fact, reactivation test with human species should be included in the AChE reactivator developmental process.

Key Words: Acetylcholinesterase reactivator, acetylcholinesterase reactivator I (K027), acetylcholinesterase reactivator II (K048), tabun

YENİ GELİŞTİRİLEN K027 VE K048 OKSİMLERİNİN *İN VİTRO* REAKTİVASYON POTENSİ

ÖZET

2003 yılında, K027 ve K048 adlı iki yeni ümit verici asetilkolinesteraz reaktivatörü (AChE; EC 3.1.1.7) geliştirilmiştir. Her ikisi de HI-6 ve trimedoxime (TMB-4) türevleri olarak tasarlanmıştır. Bunlar birinci piridin halkasında dördüncü pozisyonda bir oksim grubu, ikinci piridin halkasında dördüncü pozisyonda bir karbomil grubu olmak üzere iki kuarterner piridin halkası içermekte ve sadece iki piridin halkası arasındaki bağlantı halkasının uzunluğu bakımından farklılık göstermektedirler (K027 – üç metilen köprüsü, K048 – dört metilen köprüsü). Bu çalışmada, söz konusu reaktivatörlerin sinir gazı tabun (GA) ile inhibe edilen AchE'ı *in vitro* olarak tekrar aktifleştirme güçleri gösterilmek istenmiştir. Uygun enzim kaynağı olarak sıçan ve insan beyni kolinesterazları kullanılmıştır. Bu bulguya dayanarak insanlarla ilgili reaktivasyon testlerinin AChE reaktivite gelişim yöntemlerini de içermesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Asetilkolinesteraz reaktivatör, asetilkolinesteraz reaktivatör I (K027), asetilkolinesteraz reaktivatör II (K048), tabun

INTRODUCTION

Organophosphorus compounds (OPCs) are utilized in industry as softening agents, hydraulic liquids, lubricant additives, plasticizers, antioxidants and for antiflammable modifications. They are also used in veterinary and human medicine as drugs or chemicals for the study of nervous function and, at last but not least, these compounds are, unfortunately, usable (and used) for military purposes as chemical warfare agents (nerve agents) and as poisons exploited by terrorists (Bajgar 2004; Kuca et al. 2006).

The toxicity of OPCs, especially nerve agents, is mainly due to their ability to inhibit enzyme acetylcholinesterase [AChE; EC 3.1.1.7] by phosphorylation or phosphonylation of serine hydroxy group in its active site (Marrs 1993; Patocka et al. 2004).

[1]Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defense, Czech Republic
Yazışma Adresi: Dr.Kamil KUCA, Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defense, Czech Republic
Tel: +420 973 251 523 Fax: +420 495 518 094 e-posta : kucakam@pmfhk.cz

Owing to the fact, that duration of spontaneous reactivation is comparable with natural lifetime of AChE in the body, the inhibition is designed as irreversible (Patocka et al. 2005). After the inhibition process, enzyme is not able to serve its mission to cleave neuromediator acetylcholine (ACh). The resulting accumulation of ACh at synaptic junctions over-stimulates cholinergic pathways and subsequently desensitizes cholinergic receptor sites (Kassa 2006).

Standard treatment of intoxications consists of combination of anticholinergic drugs to counteract the effect of accumulated ACh (e.g. atropine) and AChE reactivators (called oximes) to reactivate OPCs-inhibited AChE. Monoquaternary pralidoxime (2-PAM; 1-methyl-2-hydroxyiminomethylpyridinium chloride) and bisquaternary obidoxime (Toxogonin®; 1,3-bis(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-2-oxa-propane dichloride) and oxime HI-6 (1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-(4-carbamoylpyridinium)–2-oxa-propane dichloride) are typical members of the family of AChE reactivators (Figure 2) (Kassa 2002).

In the present time, attention of scientists working in this research area is focused mainly to the treatment of tabun-poisonings, because of very bad potency of current treatment means in the case of tabun intoxications. Its deleterious effects are extraordinarily difficult to counteract due to the existence of a lone electron pair located on the amidic group that makes the nucleophilic attack almost impossible (Eto 1976; Koplovitz et al. 1995; Cabal & Bajgar 1999).

In 2003, two new reactivators of tabun-inhibited AChE, oximes K027 and K048, were developed in our department (Figure 1) (Kuca et al. 2003a,b). In this work, we would like to present their potency to reactivate *in vitro* tabun-inhibited AChE on two different species (rat – experimental animal, human – reality). Their reactivation potency is compared with currently used AChE reactivators – pralidoxime, obidoxime and HI-6.

MATERIAL AND METHODS

Chemical

Both new oximes (K027 and K048) were prepared earlier (Kuca et al., 2003a,b). HI-6 (1-(2-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-(4-carbamoylpyridinium)–2-oxa-propane dichloride), pralidoxime, respectively obidoxime were purchased from Léãiva (Czech Rep) respectively Merck (Germany). Purities of the tested AChE reactivators were detected using 1H-NMR spectra. Nerve agent (tabun; GA) was obtained from the Military Facility Brno in 94% purity. All other chemicals used were of reagent grade (Sigma-Aldrich, Czech Republic).

Enzyme

Rat brain AChE was chosen as the source of the enzyme. Its preparation was as follows. Lightly ether-narcotized animals were killed by bleeding from a carotid artery and the brains were removed, washed with saline and homogenized in an Ultra-Turrax homogenizer in a distilled water to make a 10 % homogenate.

In vitro measurement

Reactivation efficacy of the oximes was tested *in vitro* on the model of AChE inhibited by tabun using standard reactivation test with electrometric instrumentation (Kuca and Kassa, 2003). The AChE homogenate (0.5 ml) was mixed with 0.5 ml of tabun in dry isopropanol and incubated for 30 min (25°C). Then 2.5 ml of 3M NaCl was added and supplied by distilled water to a volume of 23 ml. After that, 2 ml of 0.02 M acetylcholine bromide was added and enzyme activity was assayed titrimetrically at pH 8.0 and 25°C on the Autotitrator RTS 822 (Radiometer, Denmark).

The activities of intact (a_o) and tabun-inhi bited (a_i) AChE were determined. When tabun-inhibited AChE was incubated 10 min with solution of reactivator, the activity of reactivated AChE (a_r) was obtained. The activity values a_o, ai and ar were calculated from the slopes of the initial part of titration curves. Each value represents arithmetic mean from two independent measurements.

RESULTS AND DISCUSSION

All obtained results are shown in Table 1 and in Figures 2-3. As it can be seen just three

oximes – obidoxime, K027 and K048 were able to reactivate tabun-inhibited AChE of both rat and human species.

Rat brain reactivation : The highest affinity towards inhibited rats AChE and also highest velocity of the whole reactivation process was obtained for obidoxime. Unfortunately, its potency to reactivate tabun-inhibited AChE did not surpass 20%, which could be enough to save intoxicated organism. On the contrary, oxime K048 achieved maximal percentage of reactivation potency (28%) of all tested AChE reactivator. However, its maximal reactivation potency was reached at relatively high oxime concentration. At for human relevant doses (10^{-5} and 10^{-4} M), reactivation potency of obidoxime and K048 are similar (10^{-4} M) or favours obidoxime (10-5 M).

Human brain reactivation : Quiet different results were obtained in human brain. As it can be seen in Table 1, oxime K048 surpassed all other effective AChE reactivators. Its affinity towards inhibited AChE is the highest compared to others and its second order rate constant characterizing the whole reactivation process is more than five times higher compared to

Table 1. Reactivation potency of tested AChE reactivators

Reactivator	Species	K_R [μM]	k_R [min^{-1}]	k_R[min^{-1} M^{-1}]
Pralidoxime	Rat	-*	-*	-*
Obidoxime	Rat	3.2	0.020	6250
HI-6	Rat	-*	-*	-*
K027	Rat	54	0.0148	273
K048	Rat	93	0.0324	348
Pralidoxim	Human	-*	-*	-*
Obidoxime	Human	1412	0.06	42
HI-6	Human	-*	-*	-*
K027	Human	2511	0.05	20
K048	Human	251	0.06	239

KR, dissociation constant of inhibited enzyme-reactivator complex; kR, the first order rate constant of reactivation; kr, the second order rate constant of reactivation
* we were not able to measure values of the kinetics constants, because of very low ability of this oxime to reactivate tabun-inhibited AChE

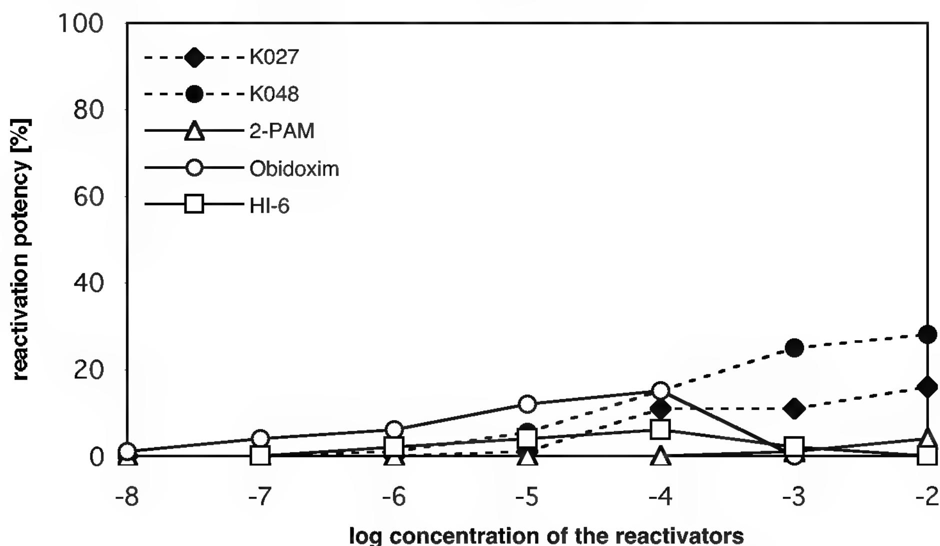


Figure 1. Concentration-reactivation relationship of the new oximes K027 and K048 in comparison with currently used oximes to tabun-inhibited AChE (AChE source – rat brain, inhibition time – 30 min, reactivation time – 10 min, pH – 7.6, 25°C)

obidoxime. The same results were obtained in dependence of reactivation potency on oxime concentration shown in Figure 3. Oxime K048 reached reactivation potency higher than all other tested oximes, and moreover, with the maximal value at the lowest concentration compared to obidoxime and K027.

The reactivating efficacy of oximes has been mainly investigated in rodents (Dawson 1994; Kassa 2002). Nevetheless, the structural and functional differences between human and animal AChE may result in a different affinity and reactivity of oximes. There are studies indicating species depending marked differences in the ability of oximes to reactivate organophosphate-inhibited AChE (Clement and Erhardt, 1994; Worek et al., 2002; Kuca et al. 2005). In addition, the results showing marked differences in the effective oxime concentrations for reactivating sarin-inhibited human, guinea-pig and rat AChE were recently presented (Worek et al., 2001). Our study confirmed these rules and showed that there is necessity to test all newly developed AChE reactivators not only on laboratory animals but also on human tissues.

Our results also demonstrate that there are new AChE reactivators able to sufficiently reactivate AChE inhibited by tabun – K027 and K048. These oximes are promising not only against tabun but also in the case of pesticide-poisoning (Petroianu et al. 2006 a,b). Further investigation demonstrate their in vivo toxicity and protective ration (Calic et al. 2006; Kassa and Kunesova 2006a,b; Kassa 2006). After we summarize these results, we could think over their implemetation into the army as new antidotal mean against tabun intoxication.

This work was supported by the Ministry of Defence (Czech Republic) – Grant No. OBVLAJEP20032.

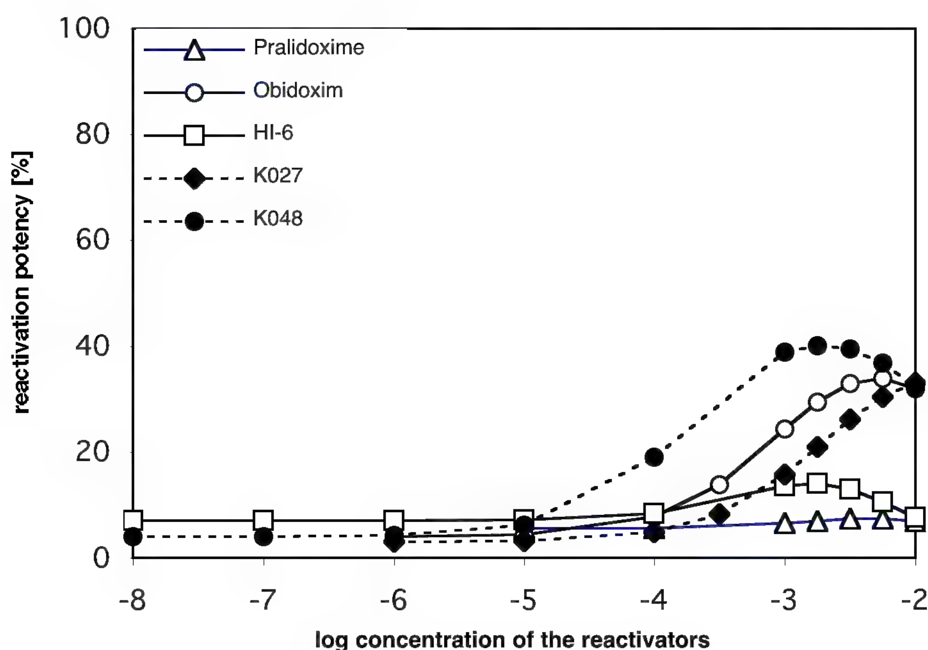


Figure 2. Concentration-reactivation relationship of the new oximes K027 and K048 in comparison with currently used oximes to tabun-inhibited AChE (AChE source – human brain, inhibition time – 30 min, reactivation time – 10 min, pH – 7.6, 25°C)

REFERENCES

1. Bajgar J. Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis, and treatment. Adv. Clin. Chem. 2004; 38: 151-216.
2. Cabal J, Bajgar J. Tabun – reappearance 50 years later. Chem. Listy. In Czech.1999; 93: 27-31.
3. Calic M, Lucic Vrdoljak A, Radic B, Jelic D, Jun D, Kuca K, Kovarik Z. In vitro and in vivo evaluation of pyridinium oximes: mode of interaction with acetylcholinesterase, effect on tabun- and soman-poisoned mice and their cytotoxicity. Toxicology, 2006; 219: 85-96.
4. Clement JG, Erhardt N. In vitro oxime-induced reactivation of various molecular forms of soman-inhibited acetylcholinesterase in striated muscle from rat, monkey and human. Arch. Toxicol. 1994; 68: 648-55.
5. Dawson RM. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. J. App. Toxicol. 1994; 14: 317-31.
6. Eto M. Organophosphorus pesticides: Organic and Biological Chemistry. CRC Press Inc. Cleveland, p. 1976: 142
7. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2002; 40: 803-16.
8. Kassa J. The influence of oxime and anticholinergic drug selection on the potency of antidotal treatment to counteract acute toxic effects of tabun in mice. Neurotox. Res. 2006; 9:, 59-62.
9. Kassa J, Kunesova G. The influence of antidotal treatment of low-level tabun exposure on cognitive functions in rats using a water maze. Neurotox. Res. 2006; 9: 39-45.
10. Kassa J, Kunesova G. A comparison of the potency of newly developed oximes (K027, K048) and commonly used oximes (obidoxime, HI-6) to counteract tabun-induced neurotoxicity in rats. J. Appl. Toxicol. 2006, (In Press).
11. Koplovitz I, Menton R, Matthews C, Shutz M, Nalls C, Kelly S. Dose-response effects of atropine and HI-6 treatment of organophosphorus poisoning in guinea pigs. Drug Chem. Toxicol. 1995; 18: 119-36.
12. Kuãa K, Bielavsk˘ J, Cabal J, Bielavska M. Synthesis of a potential reactivator of acetylcholinesterase -1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-(carbamoylpyridinium) -propane dibromide. Tetrahedron Lett. 2003; 44: 3123-25.
13. Kuãa K, Bielavsk˘ J, Cabal J, Kassa J. Synthesis of a new reactivator of tabun-inhibited acetylcholinesterase. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003; 13: 3545-7.
14. Kuca K, Jun D, Musilek K. Structural requirements of acetylcholinesterase reactivators. Mini-Rev. Med. Chem. 2006; 6: 269-77.
15. Kuca K, Kassa J. A comparison of the ability of a new byispyridinium oxime - 1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium)butane dibromide and currently used oximes to reactivate nerve agent-inhibited rat brain acetylcholinesterase by in vitro methods. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2003; 18: 529-35.
16. Kuca K, Cabal J, Kassa J.: In vitro reactivation of sarin-inhibited brain acetylcholinesterase from various species by various oximes. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2005; 20(3): 227-32.
17. Marrs TC, Organophosphate poisoning. Pharmacol. Therap. 1993; 58: 51-66.
18. Patoãka J, Kuãa K, Jun D. Acetylcholinesterase: crucial enzyme of human body. Acta Medica (Hradec Kralove) 2004; 47: 215-30.
19. Patocka J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus ester: In vitro kinetics and thermodynamics. J. Appl. Biomed. 2005; 3: 91-9.
20. Petroianu GA, Arafat K, Kuca K, Kassa J. Five oximes (K-27, K-33, K-48, BI-6 and methoxime) in comparison with pralidoxime: in vitro reactivation of red blood cell acetylcholinesterase inhibitied by paraoxon. J Appl. Toxicol. 2006; 26: 64-71.
21. Petroianu GA, Nurulain SM, Nagelkerke N, Al-Sultan MAH, Kuca K, Kassa J. Five oximes (K-27, K-33, K-48, BI-6 and methoxime) in comparison with pralidoxime: survival in rats exposed to the organophosphate paraoxon. J. Appl. Toxicol. 2006; 26: 262-8.
22. Worek F, Littig P, Widmann R, Merkel F, Szinicz L. Reappraisal of factors for the evaluation of oximes as reactivators of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase. In: Proceedings of the 7th International Symposium on Protection against CBW agents, pp. 1-6, Stockholm, Sweden. 2001.
23. Worek F, Reiter G, Eyer P, Szinicz L. Reactivation kinetics of acetylcholinesterase from different species inhibited by highly toxic organophosphates. Arch. Toxicol. 2002; 76: 523-9.

ARAŞTIRMA
Cilt 63, No 1,2,3 S : 157 - 164
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

A COMPARISON OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF NEWLY DEVELOPED OXIMES WITH TRIMEDOXIME IN TABUN-POISONED RATS

Jiri KASSA[1] Gabriela KUNESOVA[1] Kamil KUCA[1]

ABSTRACT

The neuroprotective effects of newly developed oximes (K027, K048) or trimedoxime in combination with atropine (atropine, K027/atropine, K048/atropine and trimedoxime/atropine mixtures) on rats poisoned with tabun at a lethal dose (270 µg/kg i.m.; 120% of LD50 value) were studied. The tabun-induced neurotoxicity was monitored using a functional observational battery and an automatic measurement of motor activity. The neurotoxicity of tabun was monitored at 24 hours and 7 days following tabun challenge. The results indicate that atropine alone is not able to protect the rats from the lethal effects of tabun. Six non-treated tabun-poisoned rats and five tabun-poisoned rat treated with atropine alone died within 24 hours. On the other hand, atropine combined with all tested oximes allows most tabun-poisoned rats to survive within 7 days following tabun challenge. All three oximes tested combined with atropine seem to be sufficiently effective antidotes for a decrease in tabun-induced neurotoxicity in the case of lethal poisonings although they are not able to eliminate tabun-induced neurotoxicity completely. Due to their neuroprotective effects, all tested oximes appear to be more suitable oximes for the antidotal treatment of acute tabun exposure than currently used oximes (pralidoxime, obidoxime, HI-6).

Key Words: Tabun, atropine, trimedoxime, neuroprotective effects, warfare agents

TABUNLA ZEHİRLENEN SIÇANLARDA YENİ GELİŞTİRİLEN OKSİMLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN TRİMEDOKSİM İLE BİR KARŞILAŞTIRMASI

ÖZET

Yeni geliştirilen oksimler veya trimedoksimin atropin (atropin, K027/atropin, K048/atropin ve trimedoxime/ atropin karışımları) ile beraber uygulanması, öldürücü dozda (270 µg/kg i.m.; LD50 değerinin %120si) tabun ile zehirlenen ratlarda nöroprotektif etkileri çalışılmıştır. Tabunla oluşturulan nörotoksisite, fonksiyonel izleme bataryası ve otomatik motor aktivite ölçümleri kullanılarak izlenmiştir. Tabun nörotoksisitesi tabun uygulamasını takiben 7 gün, 24 saat boyunca takip edilmiştir. Sonuçlar, sadece atropin uygulamasının sıçanları tabunun öldürücü etkisinden korumadığını göstermiştir. Tabunla zehirlenen ve tedavi uygulanmayan 6 sıçan ile tabunla zehirlenen ve atropin uygulanan 5 sıçanın 24 saat içinde öldüğü gözlenmiştir. Diğer taraftan, atropinle birlikte test edilen oksimlerin, zehirlenen sıçanların çoğunun tabun uygulama sonrasını izleyen 7 gün boyunca yaşamasını sağladığı görülmüştür. Üç oksim de tabunla indüklenen nörotoksisiteyi tamamiyle düzeltmemekle beraber öldürücü dozlardaki tabun zehirlenmelerinde nörotoksisiteyi yeterli düzeyde azaltan etkili antidotlardır. Nöroprotektif etkilerinden dolayı test edilen tüm oksimlerin, akut tabun zehirlenmelerinde günümüzde kullanılan oksimlerden (pralidoxime, obidoxime, HI-6) daha uygun olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tabun, atropin, trimedoksim, nöroprotektif etkiler, kimyasal ajanlar

[1]Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defense, Hradec Kralove, Czech Republic
Yazışma Adresi: Dr.Kamil KUCA, Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defense, Czech Republic
Tel: +420 973 251 523 Fax: +420 495 518 094 e-posta: kucakam@pmfhk.cz

INTRODUCTION

Tabun (O-ethyl-N,N-dimethyl phosphoramidocyanidate) belongs to highly toxic organophosphorus compounds misused as chemical warfare agents for military as well as terroristic purposes. It differs from other highly toxic organophosphates by its chemical structure and by the fact that commonly used antidotes (atropine in combination with an oxime) are not able to sufficiently eliminate tabun-induced acute toxic effects (Cabal and Bajgar 1999).

Tabun is able to cause centrally mediated seizure activity that can rapidly progress to status epilepticus and contribute to profound brain damage. The exposure of experimental animals to tabun in convulsions-induced doses may result in irreversible lesions in the central nervous system that can be manifested as behavioral effects in convulsing survivors (Jokanovic 1993). Therefore, the ability of antidotes to counteract the acute neurotoxic effects of tabun and prevent tabun-poisoned organisms from irreversible lesions in the central nervous system is very important for the successful antidotal treatment of acute tabun poisonings.

As the ability of currently used monopyridinium (e.g. pralidoxime) and bispyridinium oximes (e.g. obidoxime, HI-6) to eliminate toxic effects of tabun is generally rather low (Kassa et al. 2005), the replacement of commonly used oximes (pralidoxime, obidoxime) as well as H oximes (the oxime HI-6) with a more effective oxime has been a long-standing goal for the treatment of tabun poisoning (Dohnal et al. 2005). New asymmetric bispyridinium oximes, called K027 [1-(4-hydroxyiminomethyl pyridinium)-3-(4-carbamoylpyridinium) propane dibromide] and K048 [1-(4-hydroxyiminomethyl pyridinium)-3-(4-carbamoylpyridinium) butane dibromide] were synthesized at our Department of Toxicology (Kuca et al. 2003a,b) (Figure 1) to improve the efficacy of antidotal treatment in reactivating tabun-inhibited AChE and eliminating tabun-induced acute lethal toxic effects. In addition, another oxime called trimedoxime (1,3-bis (4-hydroxyiminomethyl pyridinium) propane dibromide) (Figure 1) was chosen for testing its neuroprotective efficacy against tabun in this study.

The aim of this study was to evaluate the neuroprotective effects of a currently available oxime trimedoxime and newly developed oximes (K027, K049) in combination with an anticholinergic drug atropine in tabun-poisoned rats.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Male albino Wistar rats weighing 180-220g were purchased from Konárovice (Czech Republic). They were kept in an air-conditioned room and allowed to access to standard food and tap water add libitum. The rats were divided into groups of eight animals (N=8). Handling of the experimental animals was done under the supervision of the Ethics Committee of the Faculty of Military Health Sciences in Hradec Kralove (Czech Republic).

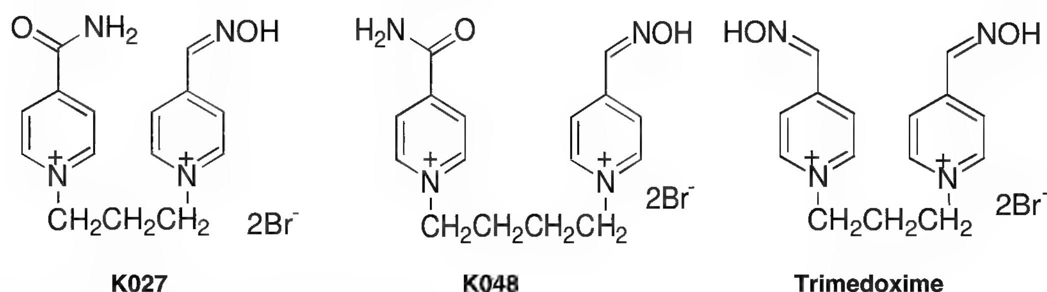


Figure 1. Chemical structures of oximes studied

Table 1. Functional observational battery (FOB)

MARKER	Scored values only									
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
POSTURE				sitting or standing	rearing	asleep	flattened	lying on side	crouched over	head bobbing
CATCH DIFFICULTY				passive	normal	defense	flight	escape	aggrression	
EASE OF HANDLING				very easy	easy	moderately difficult	difficult			
MUSCULAR TONUS	atonia	hypotonia	normal	hypertonia	rigidity	fasciculations				
LACRIMATION			none	slight	severe	crusta	coloured crusta			
PALPEBRAL CLOSURE					open drooping	slightly drooping	half-way shut	completely	ptosis	
ENDO-EXOPHTHALMUS			endo	normal	exo					
PILOERECTION			no	yes						
SKIN ABNORMALITIES			normal	pale	erythema	cyanosis	pigmented	cold	injury	
SALIVATION			none	sllight	severe					
NOSE SECRETION			none	slight	severe	coloured				
CLONIC MOVEMENTS			normal	repetitive movements of mouth and jaws	nonrhythmic quivers	mild tremors	severe tremors	myoclonic jerks	clonic convulsions	
TONIC MOVEMENTS			normal	contraction of extensors	opisthotonus	emprostho-tonus	explosive jumps	tonic convulsions		
GAIT			normal	ataxia	overcompen-sation of hindlimbs movements	feet point outwards from body	forelimbs are extended	walks on tiptoes	hunched body	body is flattened against surface
GAIT SCORE				normal	slightly impaired	somewhat impaired	totally impaired			
MOBILITY SCORE				normal	slightly impaired	somewhat impaired	totally impaired			
AROUSAL (level of unprovoked activity)				very low	sporadic	reduced	normal	enhanced	permanent	
TENSION			none	partial (ears)	stupor					
TENSION			none	partial (ears)	stupor					
STEREOTYPY			none	head weaving	body weaving	grooming	circling	others		
BIZARRE BEHAVIOR			none	head	body	self-mutilation	abnormal movements	others		
APPROACH RESPONSE				no reaction	normal	slow reaction	energetic reaction	exaggerated reaction		
TOUCH RESPONSE				no reaction	normal	slow reaction	energetic reaction	exaggerated reaction		
CLICK RESPONSE				no reaction	normal	slow reaction	energetic reaction	exaggerated reaction		
TAIL - PINCH RESPONSE				no reaction	normal	slow reaction	energetic reaction	exaggerated reaction		
PUPIL SIZE		miosis	normal	mydriasis						
PUPIL SIZE		miosis	normal	mydriasis						
PUPIL RESPONSE			no reaction	normal reaction						
RIGHTING REFLEX				normal	slightly uncoordin	lands on side	lands on back			

Chemicals

Tabun was obtained from Military Technical Institute in Brno (Czech Republic) and was 95% pure. Its purity was assayed by acidimetric titration. Trimedoxime and newly developed oximes (K027, K048) of 98.5% purity were synthesized at the Department of Toxicology of the Faculty of Military Health Sciences in Hradec Kralove (Czech Republic). Its purity was analysed using HPLC. All other drugs and chemicals of analytical grade were obtained commercially and used without further purification. All substances were administered intramuscularly (i.m.) at a volume of 1 mL/kg body weight (b.w.).

In vivo experiments

Tabun was administered at a lethal dose (270 μg/kg b.w. - 120% LD_{50}). One minute following tabun challenge, the rats were treated with atropine (21 mg/kg b.w.) alone or in combination with trimedoxime, K027 or K048 at equimolar doses corresponding to 10 μmol/kg b.w. The control rats were administered with saline instead of tabun and antidotes at the same volume. The neurotoxicity of tabun was monitored using the functional observational battery (FOB) at 24 hours and 7 days following tabun poisoning. The evaluated markers of tabun-induced neurotoxicity in experimental animals were compared with the parameters obtained from control rats.

The functional observational battery consists of 47 measurements of sensory, motor and autonomic nervous functions. Some of them are scored, the others are measured in absolute units (Frantik and Hornychova 1995, Hornychova and 1995) (Table 1). Data collected with the functional observational battery include categorial, ordinal and continuous values. Their statistical analyses were performed on a PC with a special interactive programme NTX (Frantik and Hornychova 1995).

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the experiments related to the measurement of tabun-induced neurotoxicity at 24h and 7d following tabun poisoning are summarized in Table 2 and 3. The observation of neurotoxic signs indicated that many functional disorders of poisoned organisms outlasted at least 24 hours not only in non-treated tabun-poisoned rats but also in tabun-poisoned rats treated with atropine alone. Tabun caused passive behavior of rats during handling and catching, enophthalmus and an increase in lacrimation, salivation and nose secretion at 24 h following its administration. The exploratory activity was significantly decreased, gait and mobility were severely impaired and tonic convulsions were observed. In addition, no reaction during a reflex testing consisting of recording each rat`s response to the frontal approach of the blunt end of a pen, a touch of the pen to the posterior flank and an auditory clic stimulus was observed. No responsiveness to a pinch on the tail and the ability of pupils to constrict in response to light were demonstrated either. A significant decrease in the distance between hindpaws after a jump, forelimb and hindlimb grip strength, food receiving, body temperature and spontaneous horizontal as well as vertical motor activity were also observed at 24 h following tabun challenge (Tab. 2).

All three oximes tested in combination with atropine were able to eliminate some tabun-induced signs of neurotoxicity observed at 24 hours following tabun challenge with the exception of a passive behavior of rats during handling and catching, ataxia, a decrease in the ability of pupils to constrict in response to light, forelimb and hindlimb grip strength, food receiving and spontaneous horizontal as well as vertical motor activity (Tab. 2).

Practically all tabun-induced neurotoxic signs in tabun-poisoned rats non-treated or treated with atropine alone were observed at 7 days following tabun administration, too. While trimedoxime and K027 in combination with atropine were able to eliminate almost all signs of tabun-induced neurotoxicity, tabun-poisoned rats treated with K048 in combination with atropine showed the passive behavior of rats during handling and

Table 2. The values of tabun-induced neurotoxic markers measured at 24 hours following tabun challenge by the functional observational battery (No 1-11, 14-36 - scored values, No 12-13, 37-47 - values in absolute units)

24 hours		Controls		A+K027		A+Trimedoxime		A+K048		Atropine		Tabun	
No	*Marker*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*
1	posture	1.00		3.00		3.00		3.00		**7.00***		**7.00***	
2	catch difficulty	2.00		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***	
3	ease of handling	2.00		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***	
4	muscular tonus	0.00		**´-1.00***		**´-2.00***		**´-2.00***		**´-2.00***		**´-2.00***	
5	lacrimation	0.00		0.00		0.00		0.00		**4.00***		**4.00***	
6	palpebral closure	1.00		1.00		1.00		1.00		**5.00***		**5.00***	
7	endo/exophtalmus	0.00		0.00		0.00		0.00		**´-1.00***		**´-1.00***	
8	fur abnormalities	0.00		0.00		0.00		0.00		**7.00***		**7.00***	
9	skin abnormalities	0.00		0.00		0.00		0.00		**3.00***		**3.00***	
10	salivation	0.00		0.00		0.00		0.00		**2.00***		**2.00***	
11	nose secretion	0.00		**3.00***		0.00		**3.00***		**3.00***		**3.00***	
12	rearing	15.50	4.540	**0.830***	0.980	**5.00***	7.640	**4.670***	3.780	**1.67***	1.530	**4.00***	0.00
13	urination	1.880	3.720	3.500	6.120	3.00	5.130	0.00	0.00	11.330	16.170	3.00	0.00
14	defecation	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
15	hyperkinesis	0.00		0.00		0.00		0.00		**7.00***		**7.00***	
16	tremors	0.00		0.00		0.00		0.00		**5.00***		**5.00***	
17	clonic movements	0.00		0.00		0.00		2.00		**2.00***		**2.00***	
18	tonic movements	0,00		0.00		0.00		0.00		**5.00***		**5.00***	
19	gait	0.00		1.00		1.00		7.00		**7.00***		**7.00***	
20	ataxia	0.00		**1.00***		**1.00***		**2.00***		**2.00***		**2.00***	
21	gait score	0.00		0.00		0.00		2.00		**2.00***		**2.00***	
22	mobility score	1.00		3.00		2.00		**4.00***		**4.00***		**4.00***	
23	arousal (GSC)	1.00		**2.00***		**2.00***		**4.00***		**4.00***		**4.00***	
24	activity	4.00		**1.00***		1.00		1.00		**1.00***		**1.00***	
25	tension	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
26	vocalisation	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
27	stereotypy	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
28	bizzare behavior	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
29	approach response	2.00		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***	
30	touch response	2.00		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***		**1.00***	
31	click response	2.00		3.00		**3.00***		**2.00***		**1.00***		**1.00***	
32	tail-pinch response	2.00		1.00		2.00		**1,00***		**1.00***		**1.00***	
33	pupil size	0.00		**´-2.00***		2.00		**´-2.00***		**´-2.00***		**´-2.00***	
34	pupil response	1.00		**0.00***		**0.50***		**0.00***		**0.00***		**0.00***	
35	RRF	1.00		2.00		1.00		2.00		**7.00***		**7.00***	
36	RRV	1.00		1.00		1.00		1.00		**4.00***		**4.00***	
37	landing foot splay (mm)	107.380	21.270	67.380	45.050	**71.19***	29.620	64.50	42.010	29.250	41.280	**9.63***	27.220
38	forelimb grip strength (kg)	6.480	1.030	**4.05***	0.480	**4.71***	0.480	**4.12***	1.290	**4.10***	0.44	**2.40***	0.00
39	hindlimb grip strength (kg)	1.190	0.16	**0.50****	0.15	**0.56***	0.13	**0.55***	0.29	**0.47***	0.06	**0.40***	0.00
40	grip strength of all limbs (kg)	19.880	3.820	**10.470***	2.970	**9.760***	4.630	**10.67***	4.630	**6.03***	0.31	**12.80***	0.00
41	food receiving (%)	100.00	0.00	**18.50***	12.220	**36.25***	16.420	**23.13***	16.680	**12.50***	23.150	**0.63***	1.770
42	body weight (g)	254.00	17.670	277.670	23.520	281.430	17.650	**277.83***	14.150	232.670	22.480	265.00	0.00
43	body temperature (°C)	37.260	0.26	**36.13***	0.35	36.960	0.37	**36.68***	0.45	**34.67***	0.40	**36.10***	0.00
44	respiration	0.00		0.00		0.00		0.00		´-2.00		**´-2.00***	
45	vertical activity	259.00	68.110	**65.67***	45.460	**33.00***	51.070	**37.33***	53.460	**8.00***	0.00	0.00	0.00
46	horizontal activity	54.130	41.360	**3.33***	5.920	**6.86***	18.140	3.00	5.200	2.00	0.00	0.00	0.00
47	total motor activity	313.130	98.10	**51.75***	53.740	**34.88***	64.360	**15.13***	37.360	**1.25***	3.540	0.00	0.00
		n=8		n=6		n=7		n=6		n=3		n=3	

Statistical significance: * $p < 0.05$;
** $p < 0.01$;
*** $p < 0.001$ (comparison with the control values)

Table 3. The values of tabun-induced neurotoxic markers measured at 7 days following tabun challenge by the functional observational battery (No 1-11, 14-36 - scored values, No 12-13, 37-47 - values in absolute units)

7 days		Controls		A+K027		A-Trimedoxime		A+K048		Atropine		Tabun	
No	*Marker*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*	*x/M*	*-/+s*
1	posture	1.00		1.00		3.00		7.00*		7.00*		7.00*	
2	catch difficulty	2.00		2.00*		2.00		1.00*		1.00*		1.00*	
3	ease of handling	2.00		2.00		2.00		1.00*		1.00*		1.00*	
4	muscular tonus	0.00		0.00		0.00		´-2.00		´-2.00*		´-2.00*	
5	lacrimation	0,00		0.00		0.00		0.00		4.00*		4.00*	
6	palpebral closure	1.00		1.00		1.00		1.00		5.00*		5.00*	
7	endo/exophtalmus	0.00		0.00		0.00		0.00		´-1.00*		´-1.00*	
8	fur abnormalities	0.00		0.00		0.00		0.00		7.00*		7.00*	
9	skin abnormalities	0.00		0.00		0.00		0.00		3.00*		3.00*	
10	salivation	0.00		0.00		0.00		0.00		2.00*		2.00*	
11	nose secretion	0.00		0.00		0.00		0.00		3.00*		3.00*	
12	rearing	4.500	3.780	4.170	5.230	4.290	4.790	5.670	6.660	11.00	9.540	10.00	0.00
13	urination	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
14	defecation	0.00		0.00		0.00		2,00		0.00		0,00	
15	CLO	0.00		0.00		3.00*		0.00		7.00*		7.00*	
16	TRE	0.00		0.00		2.00*		0.00		5.00*		5.00*	
17	clonic movements	0.00		0.00		0.00		0.00		2.00*		2.00*	
18	tonic movements	0.00		0.00		0.00		0.00		5.00*		5.00*	
19	gait	0.00		0.00		1.00*		7.00*		7.00*		7.00*	
20	ataxia	0.00		0.00		1.00*		2.00*		2.00*		2.00*	
21	gait score	0.00		0.00		0.00		0.00		2.00*		2.00*	
22	mobility score	1.00		1.00		1.00		4.00		4.00*		4.00*	
23	arousal (GSC)	1.00		1.00		2.00		4.00*		4.00*		4.00*	
24	ACT	4,00		1.00		1.00		1.00*		1.00*		1.00*	
25	tension	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
26	VOC	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
27	stereotypy	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
28	bizzare behavior	0.00		0.00		0.00		0.00		0.00		0.00	
29	approach response	2.00		1.00		1.00		1.00*		1.00		1.00*	
30	touch response	2.00		2.00		2.00		1.00*		1.00*		1.00*	
31	click response	2.00		3,00		2.00		1.00		1.00*		1.00*	
32	tail-pinch response	2.00		1.00*		2.00*		1.00*		1.00*		1.00*	
33	pupil size	0,00		´-2.00*		0,00		2.00		´-2.00*		´-2.00*	
34	pupil response	1.00		0.00*		0.50*		0.00*		0.00*		0.00*	
35	RRF	1.00		1.00		1.00		7.00		7.00*		7.00*	
36	RRV	1.00		1.00		1.00		4.00		4.00*		4.00*	
37	landing foot splay (mm)	113.250	22.190	73.50	49.20	86.630	37.80	44.290	55.70	34.00	47.160	14.130	39.950
38	forelimb grip strength (kg)	7.560	1.080	6.100	1.240	5.90*	0.950	5.870	1.540	5.770	0.640	6.800	0.00
39	hindlimb grip strength (kg)	1.420	0.320	0.980	0.190	1.190	0.410	1.130	0.210	0.970	0.120	1.00	0.00
40	grip strength of all limbs (kg)	20.690	4.00	15.730	3.820	17.30	2.950	19.970	7.870	18.830	3.810	14.20	0.00
41	food receiving (%)	100.00		100.00		100.00		100.00		0.00*		0.00*	
42	body weight (g)	279.250	14.020	312.00*	25.00	306.43*	17.740	332.33*	31.50	254.670	28.150	258.00	0.00
43	body temperature (°C)	37.10		37.30		37.30		37.10		37.30		37.10	
44	RES	0.00		0.00		0.00		0.00		´-2.00*		´-2.00*	
45	vertical activity	186.630	79.00	313.170	173.750	214.290	137.490	250.330	142.150	115.00	27.620	38.00	0.00
46	horizontal activity	33.00	28.790	50.830	29.180	33.710	32.840	25.670	21.220	6.670	9.870	18.00	0.00
47	total motor activity	219.630	100.930	273.00	236.580	217.00	164.680	118.290	175.020	45.630	64.670	7.00	19.80
		n=8		n=6		n=7		n=6		n=3		n=3	

Statistical significance: see Table 2.

catching and the impairment of gait and mobility (Tab. 3).

Our results demonstrate that newly developed oximes (K027, K048) as well as trimedoxime appear to be more effective to eliminate tabun-induced acute neurotoxicity in rats than previously tested oximes although they are not able to completely eliminate tabun-induced signs of neurotoxicity in the case of lethal tabun poisoning either. Thus, they seem to be more promising oximes for the antidotal treatment of lethal tabun poisonings than currently used oximes such as pralidoxime, HI-6 and obidoxime. Trimedoxime, relatively weak reactivator of soman-inhibited AChE, is promising reactivator of tabun-inhibited AChE according to previously published data (Cabal et al. 2004). The reason for its relatively high efficacy is probably a special chemical structure of its molecule. The stereochemical arrangement of oximes can play a role in the difference in therapeutic efficacy of oximes against tabun (Cabal and Bajgar 1999, Patocka et al. 2005). Both newly developed oximes (K027, K048) seem to be promising reactivators of tabun-inhibited AChE too (Kuca and Kassa 2003, Kuca and Kassa 2004), nevertheless, the differencies of reactivating efficacy between newly developed (K027, K048) and currently available (obidoxime, trimedoxime) oximes is not so high to think about replacement of currently used oximes by them for the treatment of acute tabun poisonings (Kassa et al. 2005).

The study was supported by the grant of Ministry of Defence (Czech Republic) - MO0FVZ 0000501.

REFERENCES

1. Cabal J, Bajgar J. Tabun – reappearance 50 years later (in Czech). Chem. Listy, 1999; 93: 27-31.

2. Cabal J, Kuca K, Kassa J. Specification of the structure of oximes able to reactivate tabun-inhibited acetylcholinesterase. Pharmacol. Toxicol. 2004; 95: 81-6.

3. Dohnal V, Kuca K, Jun D. Prediction of a new broad-spectrum reactivator capable of reactivating acetylcholinesterase inhibited by nerve agents. J Appl. Biomed. 2005; 3:139-45.

4. Frantik E, Hornychova M. Clustering of neurobehavioral measures of toxicity. Homeostasis, 1995; 36: 19-25.

5. Hornychova M, Frantik E, Kubat J, Formanek J. Neurotoxicity profile of supermethrin, a new pyrethroid insecticide. Cent. Eur. J. Publ. Health, 1995; 3: 210– 8.

6. Jokanovic M. Anticholinesterase activity and delayed neurotoxic effects of tabun in hens. Vojvosanit. Pregl. 1993; 50: 451-6.

7. Kassa J, Cabal J, Kuca K. A comparison of the efficacy of currently available oximes against tabun in rats. Biologia 60/Suppl. 2005; 17: 77-9.

8. Kuca K, Bielavsky J, Cabal J, Bielavska M. Synthesis of a potential reactivator of acetylcholinesterase 1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-(carbamoylpyridinium)-propane dibromide. Tetrahedron Lett. 2003; 44: 3123-5.

9. Kuca K, Bielavsky J, Cabal J, Kassa J. Synthesis of a new reactivator of tabun inhibited acetylcholinesterase. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003; 13: 3545-7.

10. Kuca K, Kassa J. A comparison of the ability of a new bispyridinium oxime - 1 - (4-hydroxyiminomethylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium)butane dibromide and currently used oximes to reactivate nerve agent-inhibited rat brain acetylcholinesterase by in vitro methods. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2003; 18: 529–35.

11. Kuca K, Kassa J. In vitro reactivation of acetylcholinesterase using the oxime K027. Vet. Hum. Toxicol. 2004; 46: 15-8.

12. Patocka J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. J. Appl. Biomed. 2005; 3: 91-9.

OLGU SUNUMU

Cilt 63, No 1,2,3 S : 165 - 169
Türk Hij Den Biyol Derg 2006

ŞARBON ŞÜPHELİ PAKETE NBC LABORATUVARININ YAKLAŞIMI: OLGU SUNUMU

Turan KARAYILANOĞLU[1] Levent KENAR[1]
Mesut ORTATATLI[1] Ali ÖZTUNA[1]

ÖZET

Ekim 2001'de Amerika Birleşik Devletleri'nde şarbon sporları içeren zarflarla yapılan saldırılar biyoterörizm kavramının gerçek yüzünü göstermiştir. Şarbon, *Bacillus anthracis* tarafından oluşturulan ve esas olarak ot yiyen hayvanların hastalığıdır. Hasta hayvanların doku ve kanından yapılan yaymalarda kapsüllü, Gram pozitif, uzun çomakların görülmesi şarbon tanısını koydursa da, doğadan elde edilen Gram pozitif basillerin tanımlaması oldukça zordur. GATA NBC Bilim Dalı Başkanlığı'na 2003-2006 yılları arasında gelen şüpheli zarflar gerekli güvenlik önlemleri alınarak açılmış ve içerikleri kimyasal ve radyolojik incelemelerin ardından konvansiyonel kültür ve moleküler biyoloji yöntemleri ile araştırılmıştır. RT-PCR yönteminin şarbon araştırılmasında etkili ve hızlı bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: NBC, şüpheli paket, şarbon,analiz, PCR

THE APPROACH OF NBC LABORATORY TO ANTHRAX SUSPECTED PACKAGE: CASE REPORT

SUMMARY

Attacks made with envelopes containing spores of *Bacillus anthracis* in USA in October 2001 revealed real face of bioterrorism concept. Anthrax is primarly a disease of herbivores caused by *B.anthracis*. Although observing encapsulated Gram positive rods on the Gram staining of the tissue and blood specimens of the infected animals supports diagnosis of anthrax, the identification of Gram positive bacilli gained from the nature is very difficult. In this paper, methods conducted for the investigation of the suspicions envelopes which were submitted to the Department of Medical NBC Defense of Gulhane Military Medical Academy between the years 2003-2006 are discussed. By taking the appropriate safety precautions, the analysis of the suspicious materials are carried out by either conventional culture methods or molecular biological techniques following chemical and radiological examinations.

Key Words: NBC, suspicious package, anthrax, identification, PCR

GİRİŞ

11 Eylül 2001 tarihinde New York Dünya Ticaret Merkezi'ne çarpan ticari yolcu uçakları Amerika Birleşik Devletleri'ni (ABD) asimetrik savaş kavramı ile tanıştırmıştır. Bu saldırının ardından Ekim 2001'de ABD Posta Teşkilatı kullanılarak gönderilen *Bacillus anthracis* sporu ihtiva eden mektuplar biyoterörist saldırıların tarihinde yeni bir sayfa açmıştır. Amerikan Halkı'nı kendi evinde vuran bu saldırı ile biyolojik savaşa ait teorik bilgiler kitaplardan çıkıp gerçek bir afetin bileşenleri haline gelmiştir.

Biyolojik savaş ajanları; tespitindeki güçlükler, erken tanının çoğu zaman mümkün olmaması, karantina önlemlerinin yetersiz kalması ve gerçek etkisinin çok üstünde bir şiddette toplumda yarattığı sosyal panik ile kimyasal silahlara

[1]GATA NBC Bilim Dalı Başkanlığı
Yazışma Adresi: Dr.Mesut ORTATATLI, GATA NBC Bilim Dalı Başkanlığı 06018, Etlik-Ankara
Tel: +90 312 304 35 52 Faks: +90 312 304 6019 e-posta: mortatatli@gata.edu.tr

kıyasla daha büyük bir tehdit oluşturmaktadır (1). Potansiyel bir biyolojik savaş ajanı olan *B.anthracis* ilk defa Birinci Dünya Savaşı'nda hayvanlara karşı, İkinci Dünya Savaşı'nda ise özellikle İngiltere tarafından geliştirilerek hayvanlara ilaveten insanlara karşı da kullanılabilecek bir silah haline getirilmiştir (2). Biyolojik savaş tarihi açısından 1979 yılında eski Sovyetler Birliği'nde bulunan Sverdlovsk'de (şimdiki Ukrayna'nın Yekaterinburg şehrinde) 19 nolu Sovyet Askeri Birliği Biyolojik Araştırma Laboratuvarı'nda meydana gelen ölümcül kaza önemli bir kilometre taşı olmuştur. Şarbon sporlarının bulunduğu laboratuvardan yayılan bakteriler, rüzgarın etkisiyle 79 sivilin akciğer şarbonuna yakalanmasına ve 68'inin ölümüne yol açmıştır (3). Ekim 2001'den Ocak 2002'ye kadar olan bir zaman aralığında şarbonlu mektuplar ile yapılan saldırılar sonucunda A.B.D.'de toplam 22 şarbon vakası tespit edilmiş (11 akciğer, 11 deri) ve bu vakalardan 5 tanesi hayatını kaybetmiştir (4).

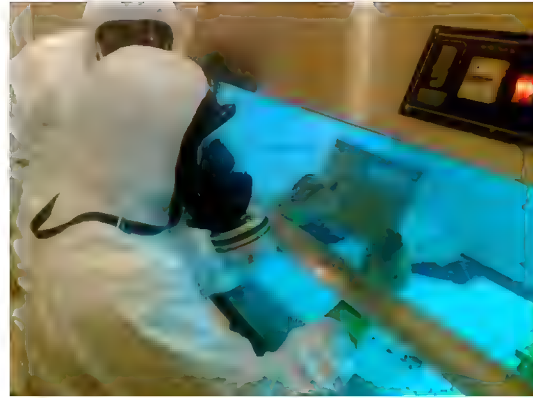
B.anthracis tarafından oluşturulan ve esas olarak ot yiyen hayvanların hastalığı olan şarbon, dünya çapında görülen bir zoonozdur. Normal koşullarda insanlara enfekte hayvanlardan ya da deri, yün gibi kontamine olmuş hayvan ürünlerinden bulaşarak deri şarbonu denilen klinik tabloyu oluşturur. İnhalasyon şarbonu ise çok miktarda hayvan deri ve yünlerinin bulunduğu ve işlendiği kapalı alan ya da fabrikalarda meydana gelmektedir. İnsandan insana bulaş henüz bildirilmemiştir (3, 4).

Olguların Sunumu

2003–2006 yılları arasında GATA NBC Bilim Dalı Başkanlığı'na (BD. Bşk.lığı) 4 adet şüpheli paket gelmiştir. Tüm paketler posta zarfı olup, üçü genel evrak bölümünde açılmıştır. İçlerinde toz tespit edilmesine rağmen şüpheli paket önlemleri alınmamıştır. Üç zarf da oda dışına çıkarılmış, başka bir odaya dahi götürülüp tozun dağılmasına neden olunmuştur. Ardından NBC BD. Bşk.lığı ile irtibata geçilmiş ve gerekli ambalajlama yapılmıştır.

Bir zarf ise, personelin şüpheli paket olarak dikkatini çekmesi nedeniyle herhangi bir işlem yapılmadan önce NBC BD. Bşk.lığı ile irtibata geçilmiştir. Tüm şüpheli paketler iç içe iki adet naylon poşete konup, ağızları kapatıldıktan sonra ilgili personel tarafından GATA NBC BD. Bşk.lığına getirilmiştir.

NBC BD. Bşk.lığına gelen 4 paket tıbbi analizlere başlanılmadan önce kimyasal ajan monitörü ile kimyasal ve radyakmetre ile radyolojik yönden incelenmiştir. Açılmadan direkt olarak gelen paket ayrıca metal ve/veya kablo içerip içermediğinin tespiti açısından X-Ray cihazıyla kontrol edilmiştir. Kimyasal ajan monitörü, radyakmetre ve X-Ray işlemlerinde negatif olarak tespit edilen paketler koruyucu elbise, eldiven ve tam yüz maskesi giyilip Sınıf 2 tip B biyogüvenlik kabininde açılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Şüpheli paketlerin sınıf 2 tip B biyogüvenlik kabininde açılması

Olay yerinde açılıp, ardından tekrar ambalajlanan her üç pakette de beyaz pudra şeklinde toza rastlanmıştır. Hiç açılmadan gelen dördüncü pakette ise herhangi bir toz olmamakla birlikte resimli kumaş parçalarının varlığı gözlenmiştir. Bütün zarfların içinden steril serum fizyolojik ile ıslatılan eküvyonla sürüntü örnekleri alınarak, buyyon ve kanlı agara ekimler yapılmıştır (Şekil 2). Zarf içerisinde bulunan tozlardan direkt mikroskopik inceleme yapılmıştır. Toz içeren zarflardan PCR için steril serum fizyolojik içine örnek alınmış ve beklenmedik patolojik mikroorganizmalar yönünden ratların cilt altına enjekte edilerek 48 saat gözlenmiştir.



Şekil 2. Tüm şüpheli paketlerden steril serum fizyolojik ile ıslatılan eküvyonla örnekler alınıp, buyyon ve kanlı agara ekimler yapılmıştır

Ekim yapılan katı besiyerleri 24 saat sonra değerlendirilmiş ve *B.anthracis*'e özgü Rough tipik oloni yapısı görülememiştir. Tipik koloniler görülememesine rağmen hem sıvı hem de katı besi yerlerinde üreyen mikroorganizmalar Gram boyamayla tekrar mikroskobik incelemeye alındığında Gram pozitif koklar görülmüştür.

İçinde toz olan paketlerin içeriği daha hızlı ve duyarlı bir yöntem olan Real-Time PCR işlemine tabi tutulmuştur. PCR'da kullanılacak DNA'nın ekstraksiyonu için 2 ml serum fizyolojik içine alınan tozlara -20 °C'de 15 dakika soğutma, 95 °C'de 15 dakika ısıtma yapılıp, 5 dakika 9000 rpm'de santrifüj uygulanmıştır. Süpernatantından 1 μl alınıp Cycleave PCR *Bacillus anthracis* Detection Kit Ver.1.1 (Takara Bio. Inc.) ile üretici önerileri doğrultusunda Smartcycler II cihazında Real-Time PCR yapılmıştır. Bakterinin pXO2 plazmidinde yer alan ve kapsülünü sentezleyen gen bölgesi ve pXO1 plazmidinde bulunan protektif antijen toksinini sentezleyen gen bölgesinin hedef alındığı primerler ve (Tablo–1). amplifikasyon bölgesinde FAM ile işaretli problar kullanılmıştır.

Yapılan Real-Time PCR ile 45 dakika içinde negatif kontroller ve şüpheli paket örnekleri negatif, pozitif kontroller ise pozitif olarak saptanmıştır (Şekil 3). Cilt altı enjeksiyon yapılan ratlarda 48 saatlik gözlem sonucunda patolojik bir olay gelişmemesi üzerine, şüpheli paketlerin *B.anthracis* ve diğer patolojik biyolojik savaş ajanları yönünden negatif olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 1. Real-Time PCR'da kullanılan primerler

Marker Bölgesi	Primerler	Primer Sekansları
PA	PA7	ATC ACC AGA GGC AAG ACA CCC
	PA6	ACC AAT ATC AAA GAA CGA CGC
CAP	MO11	GAC GGA TTA TGG TGC TAA G
	MO25	CAA TAG CTC CTG CTA CAA ATG

TARTIŞMA

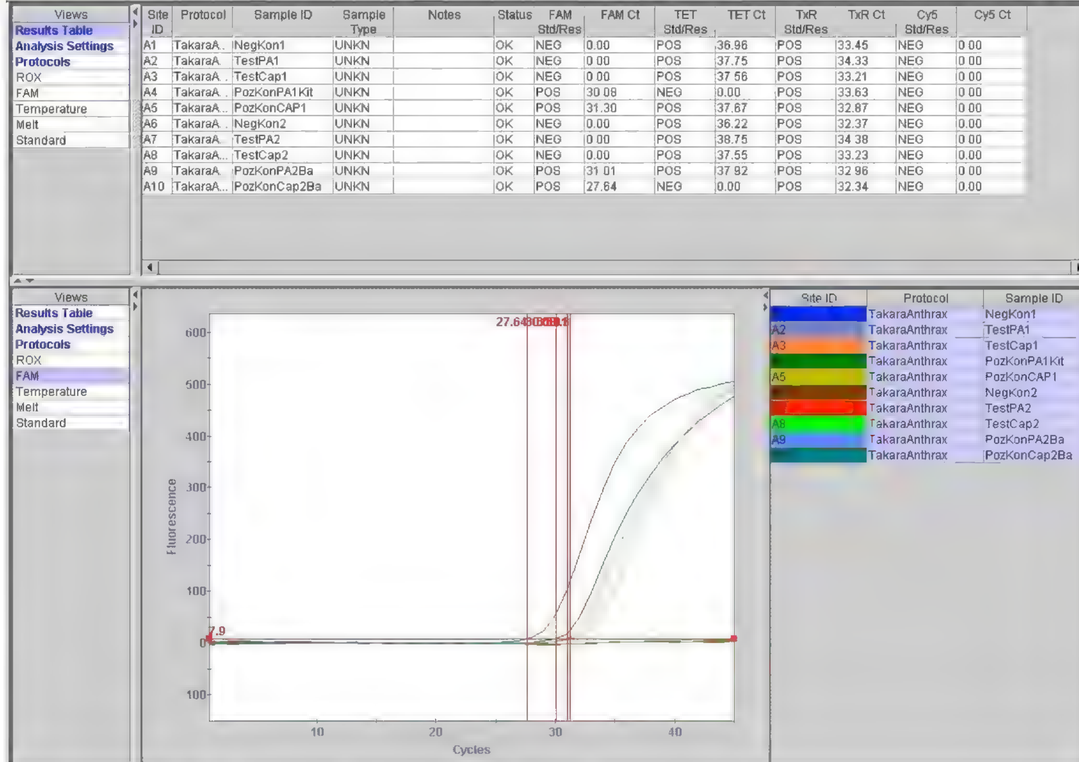
Şarbon tanısının konulması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; ajanın kültür ile izolasyonu, antikor saptanması, ELISA ve diğer yöntemlerle antijen saptanması, DNA primerleri kullanarak genom saptanması gibi yöntemlerdir (5–9). Kültür gibi standart yöntemler hızlı sonuç veremezler ve sonuç almak için en az 24 saat gibi bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır. A.B.D.'de Ekim 2001'de yaşanan şarbonlu mektup olayında olduğu gibi hızlı ve doğru tanı konması gereken durumlarda geleneksel yöntemler yavaş kalmaktadır. Bu gibi durumlarda tarafımızdan da uygulandığı gibi, günümüzde PCR ve Real-Time PCR en uygun tanımlama yöntemleri olarak görünmektedir (10–12).

Biyoterörist bir saldırı sonucu meydana gelebilecek inhalasyon şarbonu salgını, hızlı identifikasyon ve tedavi ile profilaksi uygulanmasıyla engellenebilir. Bununla birlikte, *B.anthracis* ve diğer ajanlarla oluşabilecek enfeksiyonları önlemek için Tablo 2'de özellikleri verilen şüpheli mektup ya da paketler tespit edilmeli ve uygun koruyucu tedbirler alınmalıdır (13-15).

Şüpheli bir paketle karşılaşılması halinde yapılması gerekenler aşağıda özetlenmiştir:

1- Şüpheli zarf veya paketi sallamayın ya da boşaltmayın,

2- Zarfı veya paketi odadan çıkarmayın, başkalarına göstermeyin ya da başkalarının incelemesine müsaade etmeyin,



Site ID	Protocol	Sample ID	Sample Type	Notes	Status	FAM Std/Res	FAM Ct	TET Std/Res	TET Ct	TxR Std/Res	TxR Ct	Cy5 Std/Res	Cy5 Ct
A1	TakaraA...	NegKon1	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	36.96	POS	33.45	NEG	0.00
A2	TakaraA...	TestPA1	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	37.75	POS	34.33	NEG	0.00
A3	TakaraA...	TestCap1	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	37.56	POS	33.21	NEG	0.00
A4	TakaraA...	PozKonPA1Kit	UNKN		OK	POS	30.08	NEG	0.00	POS	33.63	NEG	0.00
A5	TakaraA...	PozKonCAP1	UNKN		OK	POS	31.30	POS	37.67	POS	32.87	NEG	0.00
A6	TakaraA...	NegKon2	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	36.22	POS	32.37	NEG	0.00
A7	TakaraA...	TestPA2	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	38.75	POS	34.38	NEG	0.00
A8	TakaraA...	TestCap2	UNKN		OK	NEG	0.00	POS	37.55	POS	33.23	NEG	0.00
A9	TakaraA...	PozKonPA2Ba	UNKN		OK	POS	31.01	POS	37.92	POS	32.96	NEG	0.00
A10	TakaraA...	PozKonCap2Ba	UNKN		OK	POS	27.64	NEG	0.00	POS	32.34	NEG	0.00

Şekil 3. Şüpheli paketlerdeki toz ile yapılan Real-Time PCR sonuçları

3- Zarf veya paketi düzgün bir yüzeye koyun, koklamayın, dokunmayın, tadına bakmayın ve yakından incelemeyin,

4- Zarfı veya paketi plastik bir torbanın ya da akma veya sızıntıyı engelleyecek bir kabın içine koyun,

5- Bulunduğunuz yerdeki diğer kişileri uyarın, odayı terk edin, kapıları sıkıca kapatın ve başkalarının girmesini engelleyin, eğer mümkünse havalandırma sistemini kapatın,

6- Ellerinizi su ve sabunla iyice yıkayın,

7- Olayı emniyet yetkililerine, binanızın güvenlik birimine ve ilk amirinize bildirin,

8- Eğer mümkünse; şüpheli mektup veya paketin fark edildiği anda odada veya bölgede bulunanların listesini çıkarın. Listeyi hem bölgesel sağlık yetkililerine, hem de güvenlik güçlerine ilerideki inceleme ve bilgilendirme için verin.

Tablo 2. Şüpheli paket özellikleri

- Dışında tozlu bir madde olan paket
- Tanımadığınız ya da beklenmeyen birinden gelen paket
- Artık sizinle ilgisi kalmamış, daha önceden birlikte çalıştığınız birine gönderilmiş paket
- Gönderici adı ve/veya adresi olmayan ya da mantıklı görünmeyen paket
- Gönderenin adresi ile pul ya da damgasındaki adresin farklı olduğu paket
- Boyutlarına uymayan ya da bir tarafa doğru dengesiz ağırlıkta olan paket
- Garip şekilli, aşırı şişkin veya orantısız paket
- Aşırı miktarda bantlanmış paket
- "Kişiye özel" ya da "gizli" gibi sınırlı ifadelerin bulunduğu paket
- Tuhaf koku ya da boya içeren paket

Şarbon ihtiva eden veya şarbon ihtiva ettiği düşünülen postaların açılması sonrasında yapılması gereken işlemler her aşamada dikkat ve sürat gerektirmektedir. Böylesine tehlikeli ve yüksek kullanılma potansiyeli olan bir biyolojik ajan ile ilk karşılaşmada etkenin identifikasyonuna ve uygulanacak tedaviye kadar olan süreçte sistemli ve titiz bir yaklaşım sergilemek tıbbi savunmanın etkinliğini ve başarısını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. DaSilva EJ. Biological warfare, bioterrorism, biodefence and the biological and toxin weapons convention. Electronic Journal of Biotechnology, 1999; 2: 109–39.

2. Bacon DR. Biological warfare: An historical perspective. Preoperative Medicine and Pain, 2003; 22: 224-9.

3. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon. JAMA, 1999; 281: 1735-45.

4. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax as a biological weapon. JAMA, 2002; 287: 2236-52.

5. Houpikian P, Raoult D. Traditional and molecular techniques for the study of emerging bacterial diseases: one laboratory's perspective. Emerg Infect Dis, 2002; 8: 122-31.

6. Heller MB, Bunning ML, France MEB, et al. Laboratory response to anthrax bioterrorism, New York City, 2001. Emerg Infect Dis, 2002; 8: 1096-102.

7. Sacchi CT, Whitney AM, Mayer LW, et al. Sequencing of 16S rRNA gene: a rapid tool for identification of Bacillus anthracis. Emerg Infect Dis, 2002; 8: 1117-23.

8. Quinn CP, Semenova VA, Elie CM, et al. Specific, sensitive, and quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for human immunoglobulin G antibodies to anthrax toxin protective antigen. Emerg Infect Dis, 2002; 8: 1103-9.

9. Quinn CP, Dull PM, Semenova VA, et al. Immune response to Bacillus anthracis protective antigen in patients with bioterrorism-related cutaneous or inhalational anthrax. J Inf Dis, 2004; 190: 1228-36.

10. Hoffmaster AR, Meyer RF, Bowen MP, et al. Evaluation and validation of a real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of Bacillus anthracis. Emerg Infect Dis, 2002; 8: 1178-82.

11. Makino S, Cheun H. Application of the real-time PCR for the detection of airborne microbial pathogens in reference to the anthrax spores. J Microbiol Methods, 2003; 53: 141-7.

12. Keim P, Price LB, Klevytska AM, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within Bacillus anthracis. J Bacteriol, 2000; May: 2928–36.

13. Ortatatlı M. Biyolojik Afetler. In: Eryılmaz M, Dizer U, eds. Afet Tıbbı. Cilt 2. Ankara: Ünsal Yayınları, 2005: 1207-55.

14. Ceylan S. Epidemiyolojik Yaklaşım ve Stratejiler. In: Karayılanoğlu T, ed. Kimyasal ve Biyolojik Terörizm. Ankara: GATA Basımevi, 2002: 91-6.

15. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001; 50: 909-19.

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

TELİF HAKKI DEVRİ

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

....../....../20....

Makale Türü : (.....)Araştırma (.....)Derleme (.....)Olgu
Makale Başlığı : ....
....

Sayın Editör,
Yayınlanması dileğiyle Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;
Bu çalışmanın:
1. Bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurt içinde veya yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını,
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini,
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

(.....) 1- .... İmza: ....
Yazışma Adresi: ....
Tel: .... Fax: .... e-posta: ....

(.....) 2- .... İmza: ....
Yazışma Adresi: ....
Tel: .... Fax: .... e-posta: ....

(.....) 3- .... İmza: ....
Yazışma Adresi: ....
Tel: .... Fax: .... e-posta: ....

(.....) 4- .... İmza: ....
Yazışma Adresi: ....
Tel: .... Fax: .... e-posta: ....

(.....) 5- .... İmza: ....
Yazışma Adresi: ....
Tel: .... Fax: .... e-posta: ....

Not: 1- İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz.
2- Formu aşağıdaki adrese faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ~ Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
06100 Sıhhiye - ANKARA
Tel: 0 (312) 458 23 64 Faks: 0 (312) 458 24 08 e-posta: turkhijyen@rshm.gov.tr

COPYRIGHT RELEASE

REFİK SAYDAM HYGIENE CENTER

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology
Publishing Agreement Form

....../....../20....

Article Type : (.....) Research (.....) Review (.....) Case
Article Entitled : ....
....

Dear Editor,
I / We affirm the Author(s) warranties noted below as the Author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology ;
Author(s) Warranties / Ethics:
1. The article I / We submitted to the Bulletin is original, has been written by the stated autors,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under evaluation by this bulletin,
3. The article contains no libellous or other unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal or proprietary rights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(.....) 1- .... Signature ....
Corresponding Address..
Phone: .... Fax: .... e-mail: ....

(.....) 2- .... Signature ....
Corresponding Address..
Phone: .... Fax:............................... e-mail: ....

(.....) 3- .... Signature ....
Corresponding Address..
Phone: .... Fax:............................... e-mail: ....

(.....) 4- .... Signature ....
Corresponding Address..
Phone: .... Fax: .... e-mail: ....

(.....) 5-.. Signature ....
Corresponding Address..
Phone: .... Fax:............................... e-mail: ....

Not: 1- Please indicate the corresponding Author with (X).
2- Please send this form to the address below by fax or mail, or by e-mailing a scanned copy of the signed original.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ~ Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
06100 Sıhhiye - ANKARA
Tel: 0 (312) 458 23 64 Faks: 0 (312) 458 24 08 e-mail: turkhijyen@rshm.gov.tr